

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 216**

51 Int. Cl.:

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2010 E 10711871 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2405973**

54 Título: **Moduladores de tiazolopirimidina como agentes inmunosupresores**

30 Prioridad:

13.03.2009 GB 0904353

13.03.2009 GB 0904373

26.06.2009 GB 0911022

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.08.2015

73 Titular/es:

**KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN, K.U.
LEUVEN R&D (100.0%)
Minderbroedersstraat 8a, bus 5105
3000 Leuven, BE**

72 Inventor/es:

**HERDEWIJN, PIET;
DE JONGHE, STEVEN;
GAO, LING-JIE;
JANG, MI-YEON;
VANDERHOYDONCK, BART;
WAER, MARK JOZEF ALBERT;
LIN, YUAN;
HERMAN, JEAN FERDINAND y
LOUAT, THIERRY ANDRÉ MICHEL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 543 216 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Moduladores de tiazolopirimidina como agentes inmunosupresores

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una clase de derivados novedosos de tiazolo[5,4-d]pirimidina y a un procedimiento para su preparación, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La presente invención se refiere además al uso de dichos derivados novedosos de tiazolo[5,4-d]pirimidina como ingredientes biológicamente activos, más específicamente, como medicamentos para el tratamiento de trastornos y estados patológicos tales como, aunque sin quedar limitados a los mismos, trastornos autoinmunitarios, rechazo de trasplante de órganos y células.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las tiazolo[5,4-d]pirimidinas pueden considerarse como análogos estructurales de las purinas, en las que un resto imidazol está reemplazado por un sistema de anillo 1,3-tiazol. Aunque la química de las purinas se describe de forma extensa en la bibliografía, el número de artículos de química médica que describe la síntesis y evaluación biológica de las tiazolopirimidinas es limitado. Aparentemente, la estructura de tiazolopirimidina no se usa muy frecuentemente en programas de descubrimiento de fármacos. Sin embargo, se han descrito actividades biológicas de determinadas tiazolo[5,4-d]pirimidinas. Se encontró que 2,5-diaminotiazolo[5,4-d]pirimidin-7(6H)-ona, un tioisómero de 8-amino-guanina, era un inhibidor débil de purina nucleósido fosforilasa (J. C. Sircar y col. J. Med. Chem. 1986, 29, 1804-1806). Tiazolo[5,4-d]pirimidinas estuvieron protegidas por solicitudes de patente como activadores de caspasas e inductores de la apoptosis (documento WO2008/057402), agentes antiangiogénesis (documento WO2004/01314), inhibidores del receptor de factor de crecimiento (documento EP1731523), inhibidores de la proteína 90 del choque térmico (documento WO2008/059368) e inhibidores de xantina oxidasa (documento WO2007/004688). El documento WO2008/152390 da a conocer tiazolo[5,4-d]pirimidinas y su uso como inhibidores de fosfatidilinositol-3-cinasa. El documento WO2008/005303 da a conocer análogos de tiazolo[5,4-d]pirimidina que modulan el receptor vanilloide 1 (TRPV1) y su uso para el tratamiento de enfermedades tales como dolor, artritis, prurito, tos, asma o enfermedad inflamatoria del intestino. Sin embargo, ninguno de estos documentos enseña o sugiere derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina que tengan el patrón de sustitución dado a conocer por la presente invención.

No obstante, existe una continua necesidad en la técnica de compuestos específicos y con alta actividad terapéutica, tales como, aunque sin quedar limitados a los mismos, fármacos para el tratamiento de trastornos inmunitarios y autoinmunitarios, rechazos de trasplantes de órganos y células. En particular, existe una necesidad en la técnica de proporcionar compuestos inmunosupresores, que sean activos en una dosis menor con el fin de reemplazar los fármacos existentes que tienen efectos secundarios significativos y reducir los costes de tratamiento.

Los fármacos inmunosupresores usados en la actualidad incluyen agentes antiproliferativos, tales como metotrexato (un derivado de 2,4-diaminopirido(3,2-d)pirimidina dado a conocer en la patente de Estados Unidos número 2.512.572), azatioprina y ciclofosfamida. Puesto que estos fármacos afectan la mitosis y división celular, estos tienen intensos efectos tóxicos sobre células normales con una tasa de renovación elevada tales como células de la médula ósea y el revestimiento del tracto gastrointestinal. En consecuencia, la depresión de la médula ósea y lesión hepática son efectos secundarios comunes de estos fármacos antiproliferativos.

Los compuestos antiinflamatorios usados para inducir inmunosupresión incluyen esteroides adrenocorticales tales como dexametasona y prednisona. Los efectos secundarios habituales observados con el uso de estos compuestos son frecuentes infecciones, metabolismo anómalo, hipertensión y diabetes.

Otros compuestos inmunosupresores usados habitualmente para inhibir la activación y la posterior proliferación de linfocitos incluyen ciclosporina, tacrolimus y rapamicina. Ciclosporina y sus derivados están entre los fármacos inmunosupresores usados más corrientemente. Ciclosporina se usa normalmente para prevenir o tratar rechazo de órganos en trasplantes de riñón, hígado, corazón, páncreas, médula ósea y corazón-pulmón, así como para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias tales como enfermedad de Crohn, anemia aplásica, esclerosis múltiple, miastenia grave, uveitis, cirrosis biliar, etc. Sin embargo, las ciclosporinas adolecen de un intervalo de dosis terapéuticas pequeño y de intensos efectos tóxicos que incluyen nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hipertensión, hirsutismo, cáncer y neurotoxicidad.

Adicionalmente, para prevenir y/o tratar el rechazo de injertos se han usado anticuerpos monoclonales con propiedades inmunosupresoras, tales como OKT3. La introducción de tales anticuerpos monoclonales en un paciente, como con muchos materiales biológicos, induce varios efectos secundarios, tales como disnea. En el contexto de muchas enfermedades potencialmente mortales, el trasplante de órganos es considerado como el tratamiento estándar y, en muchos casos, la única alternativa a la muerte. La respuesta inmunitaria a antígenos de superficie celular extraños de la superficie celular en el injerto, codificado por el complejo mayor de histocompatibilidad (en lo sucesivo denominado CMH) y presente en todas las células, impide en general el éxito en el trasplante de tejidos y órganos a no ser que se supriman los tejidos trasplantados de un donante compatible y la

respuesta inmunitaria normal. Aparte de los gemelos idénticos, la mejor compatibilidad y así, tasas a largo plazo de injerto, se consiguen usando donantes hermanos idénticos a nivel de CMH o donantes cadáveres no relacionados idénticos a nivel de CMH. Sin embargo, tales parejas ideales son difíciles de conseguir. Además, con el aumento de la necesidad de órganos de donantes existe en la actualidad una escasez cada vez mayor de órganos trasplantados.

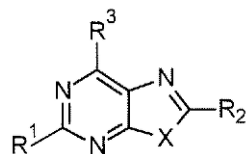
Por consiguiente, el xenotrasplante se ha presentado como un área de estudio intensivo, pero se enfrenta a muchos obstáculos con respecto al rechazo en el organismo receptor.

La respuesta del huésped a un aloinjerto de órgano implica una serie compleja de interacciones celulares entre los linfocitos T y B así como los macrófagos o células dendríticas que reconocen y son activadas por un antígeno extraño. Los factores coestimuladores, principalmente las citocinas, y las interacciones específicas entre células, proporcionadas por células accesorias tales como macrófagos o células dendríticas, son esenciales para la proliferación de linfocitos T. Estos macrófagos y células dendríticas, directamente se adhieren a los linfocitos T a través de proteínas de adhesión específicas o secretan citocinas que estimulan los linfocitos T, tales como IL-12 e IL-5. Las señales coestimuladoras derivadas de células accesorias estimulan la activación de la transcripción del gen de interleucina-2 (IL-2) y la expresión de receptores IL-2 de alta afinidad en linfocitos T. La IL-2 es secretada por los linfocitos T tras la estimulación por antígenos y es requerida para la respuesta inmunitaria normal. La IL-2 estimula la proliferación y diferenciación de células linfoides por medio de la unión a receptores de la superficie celular específicos de IL-2 (IL-2R). La IL-2 también inicia la activación de linfocitos T cooperadores de linfocitos T citotóxicos y estimula la secreción de interferón γ que, a su vez, activa las propiedades citodestructuras de los macrófagos. Además, IFN- γ e IL-4 son también importantes activadores de la expresión del CMH clase II en el órgano trasplantado, expandiendo de este modo además la cascada de rechazo al potenciar la inmunogenicidad del órgano injertado. El modelo actual de una respuesta mediada por linfocitos T sugiere que los linfocitos T son sensibilizados en la zona de linfocitos T de los órganos linfoides secundarios, principalmente por células dendríticas. La interacción inicial requiere el contacto entre células entre moléculas de MHC cargadas con antígeno o células presentadoras de antígeno (en lo sucesivo denominadas CPA) y el complejo de receptor de linfocitos T/CD3 en los linfocitos T. El reconocimiento del complejo TCR/CD3 induce la expresión de CD154 fundamentalmente en linfocitos T CD4 que, a su vez, activan el reconocimiento de CPA a través de CD40, conduciendo a una mejora de la presentación de antígenos. Esto es causado en parte por el aumento de la regulación de la expresión de CD80 y CD86 en las CPA, los cuales son ambos ligandos para la importante molécula coestimuladora CD28 en los linfocitos T. Sin embargo, el reconocimiento de CD40 también conduce a una expresión prolongada de la superficie de los complejos MHC-antígeno, expresión de ligandos para 4-1 BB y OX-40 (potentes moléculas coestimuladoras expresadas en linfocitos T activados). Además, el reconocimiento de CD40 conduce a la secreción de diversas citocinas (por ejemplo, IL-12, IL-15, TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8) y quimiocinas, las cuales tienen todas importantes efectos tanto sobre las CPA como sobre la activación y maduración de linfocitos T. Mecanismos similares están implicados en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias, tales como diabetes tipo I. En seres humanos y ratones diabéticos no obesos, la diabetes mellitus dependiente de la insulina se produce por una destrucción autoinmunitaria dependiente de linfocitos T espontánea de las células beta pancreáticas productoras de insulina que se intensifica con la edad. El proceso está precedido por infiltración de los islotes con células mononucleares (insulitis), principalmente formados por linfocitos T. Un delicado equilibrio entre linfocitos T autoagresivos y fenómenos inmunitarios de tipo supresor determina si la expresión de autoinmunidad está limitada a insulitis o no. Las estrategias terapéuticas que dirigen linfocitos T han tenido éxito en la prevención del progreso de la enfermedad autoinmunitaria. Estas incluyen timetomía neonatal, administración de ciclosporina e infusión de linfocitos T anti-pan, anticuerpos anti-DC4 o anti-CD25 (IL-2R). El objeto de toda prevención de un rechazo y las estrategias de inversión de la autoinmunidad es suprimir la reactividad inmunitaria del paciente al tejido o agente antigénico, con un mínimo de morbilidad y mortalidad. Por consiguiente, en la actualidad se están usando o investigando una serie de fármacos por sus propiedades inmunosupresoras. Como se ha descrito antes, el inmunosupresor más usado en la actualidad es ciclosporina, que sin embargo tiene numerosos efectos secundarios. Por consiguiente, a la vista de las relativamente pocas opciones de elección de agentes eficaces en la inmunosupresión con bajos perfiles de toxicidad y efectos secundarios razonables, existe una necesidad en la técnica de identificar agentes inmunosupresores alternativos y agentes que actúen como complemento a la inhibición de calcineurina.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se basa en el inesperado hallazgo de que ciertas combinaciones de sustituyentes en diferentes posiciones del sistema de anillo tiazolo[5,4-d]pirimidina, no siendo sugeridas dichas combinaciones por la técnica anterior, son capaces de cumplir una o más de las necesidades médicas expuestas antes en la presente memoria y mostrar inesperadas propiedades biológicas, en particular, tienen una significativa actividad inmunosupresora.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



I

en la que

– X es S;

5 – R¹ está seleccionado del grupo que consiste en amino, acetamido, amino *N*-protegido, (mono- o di)alquilamino C₁₋₇, (mono- o di)arilamino, (mono- o di)cicloalquilamino C₃₋₁₀, (mono- o di)hidroxialquilamino C₁₋₇, y (mono- o di)alquil C₁₋₄-arilamino;

10 – R² está seleccionado del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; alquilo C₁₋₇; cicloalquilo C₃₋₁₀; haloalquilo C₁₋₇; carboxialquilo C₁₋₇; carboxiarilo; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquilo; arilalquiltio; hidroxilamino; acilamino; tioacilamino; alcoxi-amino; carbamoilo; tiocarbamoilo; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos sustituidos con un separador alifático entre el anillo de tiazolo[5,4-d]pirimidina y el sustituyente aromático o heterocíclico, donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, arilalquiltio, carbamoilo, tiocarbamoilo, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, acilamino, tioacilamino, ciano, donde dicho separador alifático es una cadena alifática saturada o no saturada, ramificada o lineal de 1 a 7 átomos de carbono que opcionalmente contiene una o más funciones, átomos o radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, tiol, éter, tioéter, amino, ciano, acilamino, nitro y tioalquilo C₁₋₇;

20 – R³ está seleccionado del grupo que consiste en diarilamino; (mono- o di)arilalquilamino C₁₋₄; morfolinilo; alcoxi C₁₋₇, aralquiltio, piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo y piperazinilo, donde dichos piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo o piperazinilo están opcionalmente N-sustituidos con un sustituyente R²⁰ seleccionado del grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amida, tioamida, sulfonilo, sulfínilo, carboxilato, tiocarboxilato, acilo sustituido con amino, alcoxi-alquilo, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido con acilo, tioalquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con amido, tioalquilo sustituido con amido, alquilo sustituido con carboxilato, tioalquilo sustituido con carboxilato, (acilo sustituido con amino)alquilo, éster de ácido carboxílico, ω-cianoalquilo, éster ω-carboxílico-alquilo, haloalquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, arilalqueno, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo, donde el resto arilo de cada uno de dichos radicales arilalqueno, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, haloalquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tioheterocíclico, arilalquiltio, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxi-amino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ácido carboxílico o ésteres o tioésteres o anhídridos o amidas de los mismos, ácido tiocarboxílico o ésteres o tioésteres o anhídridos o amidas de los mismos, alquilamino, cicloalquilamino, alquenoilamino, cicloalquenoilamino, alquinoilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino;

y/o una sal de adición del mismo farmacéuticamente aceptable y/o un estereoisómero del mismo y/o un solvato del mismo.

La presente invención también se refiere a un compuesto que tiene la fórmula I, para su uso como un medicamento.

40 La presente invención también se refiere a un compuesto que tiene la fórmula I, para su uso como un medicamento para la prevención o tratamiento de trastornos inmunitarios en un animal, preferiblemente en un mamífero. En una realización, dicho trastorno inmunitario es un trastorno autoinmunitario o un trastorno inmunitario resultado de un trasplante de órgano o células. En una realización, dicho mamífero es un ser humano.

45 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula I, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dicha composición puede comprender además uno o más fármacos biológicamente activos seleccionados del grupo que consiste en fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores, y fármacos antineoplásicos.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, en la que $X=S$, y que comprende las etapas de: (a) acilación de 2,5-diamino-4,6-dihidroxipirimidina; (b) tratamiento con un reactivo de tionación; (c) tratamiento con yodometano; (d) reacción de oxidación añadiendo un agente oxidante; y (e) una reacción de sustitución aromática nucleófila. En una realización, en la etapa (a) dicha acilación se lleva a cabo con un ácido carboxílico (R^2COOH) o un cloruro de ácido ($R^2C(O)Cl$). En una realización, la etapa (a) comprende además la adición de un reactivo de acoplamiento. En una realización, dicho reactivo de acoplamiento es N,N' -diciclohexilcarbodiimida (DCC) o N,N' -diisopropilcarbodiimida (DIC) o hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI). En otra realización, la etapa (a) comprende además la adición de aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt). En una realización, en la etapa (b) dicho reactivo de tionación es pentasulfuro de fósforo o un reactivo de Lawesson. En una realización, en la etapa (b) dicho tratamiento con un reactivo de tionación se lleva a cabo en disolventes de alta temperatura de ebullición tales como piridina, tolueno o xileno. En una realización, la etapa (c) se lleva a cabo en condiciones alcalinas. En una realización, en la etapa (d) dicho agente oxidante es ácido *m*-cloro-peroxibenzoico o peróxido de hidrógeno. En una realización, en la etapa (e) se introduce una piperazina en la posición 7. En una realización, los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I son derivados de 5-amino-7-*N*-piperazino tiazolo[5,4-d]pirimidina sustituidos en R^2 .

La presente invención se describirá ahora con detalle. En los siguientes párrafos, se definen con más detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos, a no ser que claramente se indique lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferida o ventajosa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención en el que R^3 y R^2 tienen cualquiera de los valores que se describen en la presente memoria y R^1 está seleccionado del grupo que comprende amino, amino *N*-protegido, (mono- o di)alquilamino C_{1-7} , (mono- o di)arilamino, (mono- o di)cicloalquilamino C_{3-10} , (mono- o di)alquil C_{1-4} -arilamino; preferiblemente, dicho R^1 está seleccionado del grupo que comprende amino, (mono- o di)alquilamino C_{1-7} , (mono- o di)arilamino; preferiblemente, dicho R^1 está seleccionado del grupo que comprende amino y (mono- o di)alquilamino C_{1-7} ; más preferiblemente R^1 es amino.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención en el que R^3 es homopiperazinilo o piperazinilo, donde dichos homopiperazinilo o piperazinilo están cada uno respectivamente sustituidos en N con un sustituyente R^{20} , donde R^{20} tiene el mismo significado que se define en la presente memoria.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención en el que R^1 es amino.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención en el que R^1 y R^3 tienen cualquiera de los valores que se definen en la presente memoria y R^2 está seleccionado del grupo que consiste en fenilo; piridin-3-ilo; piridin-2-ilo; piridin-4-ilo; 4-fluorofenilo; 4-fluorofenilo; 4-bromofenilo; pentilo; tolilo; (4-fluorofenil)butilo; (4-fluorofenil)propilo; 4-clorofenilo; 4-metilfenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3-metoxifenilo; furan-2-ilo; 2-feniletilo; ciclohexilo; metoximetilo; ciclopropilo; 2-tiofen-2-iletilo; ciclopentil-(4-fluorofenil)metilo; 1-(4-fluorofenil)propilo; 4-fluorofenilamino; metilsulfenilo; 1-(4-clorofenil)etilo; 3-metoxifenilo; 4-clorofenilo; 4-clorofenilmetilo; N-oxopiridin-3-ilo; 1-(4-clorofenil)ciclopropilo; 3,4-diclorofenilo; metiltio; 1-fenilciclopropilo; 1-(4-fluorofenil)etilo; 1-(4-fluorofenil)-2-feniletilo; 2-(4-fluorofenilo)etilo; morfolino; preferiblemente 4-fluorofenilo, 4-fluorobencilo, 4-fluorofenilo, 2-(4-fluorofenilo)etilo, 1-(4-fluorofenil)etilo, 1-(4-fluorofenil)-2-feniletilo, 3-piridilo, 3-metoxifenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 3,4-diclorofenilo, 1-fenilciclopropilo, 1-(4-clorofenil)ciclopropilo, 2-tiofen-2-iletilo, pentilo y 2-feniletilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención en el que R^1 y R^2 tienen cualquiera de los valores que se definen en la presente memoria y R^3 está seleccionado del grupo que consiste en piperazinil-1-carboxilato de p-tolilo; N-metil-N-p-tolilpiperazinil-1-carboxamida; N-p-tolilpiperazinil-1-carboxamida; N-hexilpiperazinil-1-carboxamida; 4-(N-(4-fluorofenil)carboxamida)piperazin-1-ilo; N-ciclohexilpiperazinil-1-carboxamida; N-fenilpiperazinil-1-carboxamida; N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazinil-1-carboxamida; piperazin-1-il-2-(4-clorofenilo)etanona; piperazin-1-il-2-(4-metoxifenilo)etanona; bencilsulfonilpiperazin-1-ilo; N-(4-cianofenil)piperazinil-1-carboxamida; N-(4-metoxibencil)piperazinil-1-carboxamida; N-(4-clorofenil)piperazinil-1-carboxamida; N-m-tolilpiperazinil-1-carboxamida; piperazin-1-il-2-(m-toliloxi)etanona; piperazin-1-il-2-(4-clorofenilo)-2-metilpropan-1-ona; piperazin-1-il-2-(4-trifluorometoxifenilo)etanona; piperazin-1-il-2-(4-fluorofenilo)etanona; piperazin-1-il-2-(4-bromofenilo)etanona; piperazin-1-il-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona; piperazin-1-il-2-(3-clorofenilo)etanona; 4-acetilfenilo-piperazin-1-il-etanona; piperazin-1-il-2-oxoetoxi)benzoato; piperazin-1-il-2-(4-hidroxifenilo)etanona; piperazin-1-il-3-(4-bromofenil)propan-1-ona; N-(2-metoxifenil)piperazinil-carboxamida; N-(4-bromofenil)piperazinil-carboxamida; N-(2,4-difluorofenil)piperazinil-carboxamida; piperazin-1-il-2-(4-cloro-2-metilfenilo)etanona; piperazin-1-il-2-(2,4-diclorofenilo)etanona; (metilfenil-carbamilo)metil]piperazin-1-ilo; fenoxietil]piperazin-1-ilo; (4-clorofenil)acetil]-piperazin-1-ilo; (4-clorofenil)acetil]-piperazin-1-ilo; [2-(3-nitrofenilo)acetil]-piperazin-1-ilo; 4-(2-metoxietil)-piperazin-1-ilo; 4-acetilpiperazin-1-ilo; 4-isobutilpiperazin-1-ilo; 3-

cloro-4-fluorofenil-amino; 4-(2-fenoxietil)piperazin-1-ilo; 4-benzoilpiperidin-1-ilo; 4-clorofenoxiacetilpirrolidin-3-(S)-ilamino; 1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-(S)-ilamino; 1-benciloxicarbonilpiperidin-3-ilamino; 3-(R)-(4-clorobenzoilamino)-pirrolidin-1-ilo; 3-(R)-[2-(4-clorofenoxi)-acetilamino]pirrolidin-1-ilo; 3-(R)-terc-butoxicarbonilamino; 4-(fenetilcarbamoil-metil)piperazin-1-ilo; 4-tiazol-2-il-piperazin-1-ilo; 4-[(metilfenilcarbamoil)-metil]piperazin-1-ilo; 4-clorofenoxiacetilhomopiperazin-1-ilo; 4-fenilmetanosulfonilpiperazin-1-ilo; 4-(3-fenilpropionil)piperazin-1-ilo; 4-[2-fenoxiacetil]piperazin-1-ilo; 4-[2-(4-clorofenil)acetil]piperazin-1-ilo; 4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]piperazin-1-ilo; 4-(fenilsulfonil)piperazin-1-ilo; pirimidin-7-il-piperazinil-1-carboxilato; 4-bencilpiperazin-1-ilo; piperazin-1-il-1-morfolinoetanona; 4-pentilpiperazin-1-ilo; 4-(tiazol-2-il)piperazin-1-ilo; 4-m-tolilpiperazin-1-ilo; 3-metoxipropilamino; etoxi; 2-metoxietoxi; benciltio; bencilamino; preferiblemente metiltio, piperazin-1-ilo, etoxi, morfolino, 4-m-tolilcarbamoil-piperazin-1-ilo, 4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-ilo, 4-[2-(4-bromofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo, 4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo y 4-(2-fenoxiacetil)-piperazin-1-ilo.

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención en el que R² está seleccionado del grupo que consiste en 4-fluorofenilo, 4-fluorobencilo, 4-fluorofenetilo, 2-(4-fluorofenoxi)etilo, 1-(4-fluorofenil)etilo, 1-(4-fluorofenil)-2-feniletilo, 3-piridilo, 3-metoxifenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 3,4-diclorofenilo, 1-fenilciclopropilo, 1-(4-clorofenil)ciclopropilo, 2-tiofen-2-iletilo, pentilo y 2-feniletilo; R¹ es amino; y R³ está seleccionado del grupo que consiste en metiltio, piperazin-1-ilo, etoxi, morfolino, 4-m-tolilcarbamoil-piperazin-1-ilo, 4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-ilo, 4-[2-(4-bromofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo, 4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo y 4-(2-fenoxiacetil)-piperazin-1-ilo.

En una realización, la presente invención abarca un derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina que tiene la fórmula general I en la que

- X es S;
- R¹ está seleccionado del grupo que consiste en amino, acetamido, amino *N*-protegido, (mono- o di)alquilamino C₁₋₇, (mono- o di)arilamino, (mono- o di)cicloalquilamino C₃₋₁₀, (mono- o di)hidroxialquilamino C₁₋₇, (mono- o di)alquil C₁₋₄-arilamino;
- R³ está seleccionado del grupo que consiste en diarilamino; (mono- o di)aril C₁₋₄ alquilamino; morfolinilo; alcoxi C₁₋₇, homopiperazinilo y piperazinilo,
- donde dichos homopiperazinilo o piperazinilo están opcionalmente sustituidos en N con un sustituyente R²⁰ seleccionado del grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amida, tioamida, sulfonilo, sulfinilo, carboxilato, tiocarboxilato, acilo sustituido con amino, alcoxialquilo, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido con acilo, tioalquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con amido, tioalquilo sustituido con amido, alquilo sustituido con carboxilato, tioalquilo sustituido con carboxilato, (acilo sustituido con amino)alquilo, éster de ácido carboxílico, ω-cianoalquilo, éster ω-carboxílico-alquilo, haloalquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo,
- donde el resto arilo de cada uno de dichos radicales arilalquenilo, ariloxialquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, haloalquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tioheterocíclico, arilalquiltio, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxiamino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ácido carboxílico o ésteres o tioésteres o anhídridos o amidas de los mismos, ácido tiocarboxílico o ésteres o tioésteres o anhídridos o amidas de los mismos, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino; y
- R² está seleccionado del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; alquilo C₁₋₇; haloalquilo C₁₋₇; carboxialquilo C₁₋₇; carboxiarilo; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquilo; arilalquiltio; hidroxilamino; acilamino; tioacilamino; alcoxiamino; carbamoilo; tiocarbamoilo; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos sustituidos con un separador alifático entre el anillo tiazolo[5,4-d]pirimidina y el sustituyente aromático o heterocíclico,
- donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, arilalquiltio, carbamoilo, tiocarbamoilo, sulfonamido, hidroxilamino, alcoxiamino, acilamino, tioacilamino, ciano; y
- donde dicho separador alifático es una cadena alifática saturada o no saturada, ramificada o lineal de 1 a 7 átomos de carbono que opcionalmente contiene una o más funciones, átomos o radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, tiol, éter, tioéter, amino, ciano, acilamino, nitro y tioalquilo C₁₋₇; y/o

una sal de adición del mismo farmacéuticamente aceptable y/o un estereoisómero del mismo y/o un solvato del

mismo.

Una realización de la presente invención se refiere a tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma, en la que R² y R¹ tienen cualquiera de los valores que se definen en la presente memoria y R³ es homopiperazinilo o piperazinilo.

- 5 Una realización de la presente invención se refiere a tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma, en la que R¹ y R³ tienen cualquiera de los valores que se definen en la presente memoria y R² está seleccionado del grupo que consiste en 4-fluorofenilo, 4-fluorobencilo, 4-fluorofenilo, 2-(4-fluorofenoxi)etilo, 1-(4-fluorofenil)etilo, 1-(4-fluorofenil)-2-feniletilo, 3-piridilo, 3-metoxifenilo, ciclopropilo, ciclohexilo, 3,4-diclorofenilo, 1-fenilciclopropilo, 1-(4-clorofenil)ciclopropilo, 2-tiofen-2-iletilo, pentilo y 2-feniletilo.

Una realización de la presente invención se refiere a tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma, en la que R² y R³ tienen cualquiera de los valores que se definen en la presente memoria y R¹ es amino.

- 15 Una realización de la presente invención se refiere a tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma, en la que R² y R¹ tienen cualquiera de los valores que se definen en la presente memoria y R³ está seleccionado del grupo que consiste en piperazin-1-ilo, etoxi, morfolino, 4-m-tolilcarbamoil-piperazin-1-ilo, 4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-ilo, 4-[2-(4-bromofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo, 4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo y 4-(2-fenoxiacetil)-piperazin-1-ilo.

- 20 Una realización de la presente invención se refiere a tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma, estando seleccionado del grupo que consiste en: 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorobencil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 7-(benciltio)-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(2-metoxietoxi)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 7-etoxi-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 7-etoxi-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-N-7-(3-metoxipropil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5,7-diamina; 2-(4-fluorofenil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorobencil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(4-m-tolilpiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(4-pentilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona; 7-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; bencil-4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato; 2-(4-fluorofenil)-7-(4-fenilsulfonil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazin-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenoxi)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenoxi)propan-1-ona; 1-(4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida; 5-amino-2-ciclopropil-7-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-ciclopropil-7-N-piperazino-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(3,4-diclorofenil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(1-fenilciclopropil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-N-piperazino-2-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(2-feniletil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-ciclopropil-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-ciclohexiltiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(N-oxopiridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(3-metoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-(4-clorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-fluorofenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(4-bromofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-(2-fenoxiacetil)-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(3-

- nitrofenoxi)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenil)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-*m*-tolilcarbamoilpiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-fenoxiacetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-(4-clorobenzoi)l]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-(3-fenilpropionil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-fenilmetanosulfonilpiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]homopiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-(metilfenilcarbamoil)-metil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(fenetilcarbamoil-metil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-((3-(*R*)-*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(*R*)-[2-(4-clorofenoxi)-acetilamino]pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(*R*)-(4-clorobenzoi)lamino)-pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-benciloxicarbonilpiperidin-3-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-*tert*-butoxicarbonilpirrolidin-3-(*S*)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-(4-clorofenoxiacetil)pirrolidin-3-(*S*)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-benzoi)piperidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[1-(4-fluorofenil)propil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[ciclopentil-(4-fluorofenil)metil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-tiofen-2-il-etil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletel)-7-(4-[2-(4-clorofenilo)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletel)-7-(4-(4-cloro-benzoi)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; y 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletel)-7-(4-*m*-tolilcarbamoilpiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina.

La presente invención también se refiere a tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma, para su uso como medicamento.

- 25 La presente invención también se refiere a tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma, para su uso como medicamento para la prevención o tratamiento de trastornos inmunitarios en un animal.

La presente invención también se refiere al uso de la tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de un trastorno inmunitario en un animal. En una realización, dicho trastorno inmunitario es un trastorno autoinmunitario o un trastorno inmunitario resultado de un trasplante de un órgano o de células. En una realización, dicho animal es un mamífero, preferiblemente, dicho mamífero es un ser humano. En una realización, dicho trastorno inmunitario es un trastorno autoinmunitario o un trastorno inmunitario resultado de un trasplante de un órgano o de células.

- 35 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, cualquier subgrupo de la misma, o formas estereoisoméricas de la misma y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, dicha composición farmacéutica comprende además uno o más fármacos biológicamente activos que están seleccionados del grupo que consiste en fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores, y fármacos antineoplásicos.

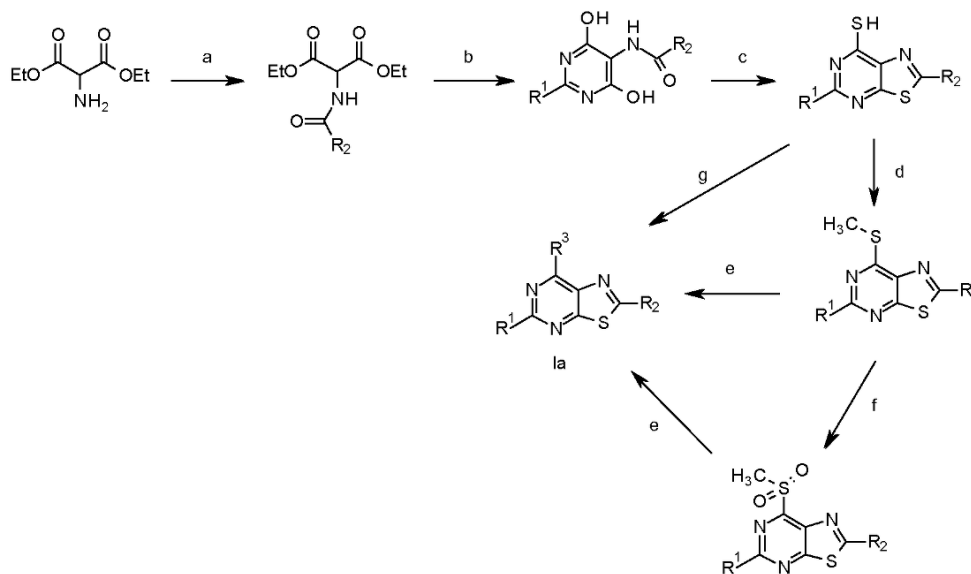
- 40 La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, en la que $X=S$, y que comprende las etapas de: (a) acilación de 2,5-diamino-4,6-dihidroxipirimidina; (b) tratamiento con un reactivo de tionación; (c) tratamiento con yodometano; (d) reacción de oxidación añadiendo un agente oxidante; y (e) una reacción de sustitución aromática nucleófila. En una realización, en la etapa (a) dicha acilación se lleva a cabo con un ácido carboxílico (R^2COOH) o un cloruro de ácido ($R^2C(O)Cl$). En una realización, la etapa (a) comprende además la adición de un reactivo de acoplamiento. En una realización, dicho reactivo de acoplamiento es N,N' -diciclohexilcarbodiimida (DCC) o N,N' -diisopropilcarbodiimida (DIC) o hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI). En otra realización, la etapa (a) comprende además la adición de aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt). En una realización, en la etapa (b) dicho reactivo de tionación es pentasulfuro de fósforo o un reactivo de Lawesson. En una realización, en la etapa (b) dicho tratamiento con un reactivo de tionación se lleva a cabo en disolventes de alta temperatura de ebullición tales como piridina, tolueno o xileno. En una realización, la etapa (c) se lleva a cabo en condiciones alcalinas. En una realización, en la etapa (d) dicho agente oxidante es ácido *m*-cloro-peroxibenzoico o peróxido de hidrógeno. En una realización, en la etapa (e) se introduce una piperazina en la posición 7. En una realización, los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I son 5-amino-7-*N*-piperazino tiazolo[5,4-d]pirimidinas sustituidas en R^2 .

La presente invención también abarca procedimientos de preparación de compuestos de Fórmula (I), y subgrupos de los mismos. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino o carboxi, cuando se desee que estos estén en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Pueden usarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica convencional, por ejemplo, véase T. W. Greene and P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1999.

Los compuestos de Fórmula (I) y los subgrupos de los mismos pueden prepararse por una sucesión de etapas como se describe en la presente memoria. Estos se preparan en general a partir de materiales de partida que normalmente están disponibles de forma comercial o se preparan por medios convencionales evidentes para los expertos en la técnica. Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse usando procedimientos convencionales de síntesis usados habitualmente por los expertos en la técnica de la química orgánica.

La preparación general de algunos ejemplos típicos se muestra a continuación:

Pueden prepararse derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina 2,5,7-tri-sustituidos de fórmula la como se muestra a continuación en el Esquema 1.

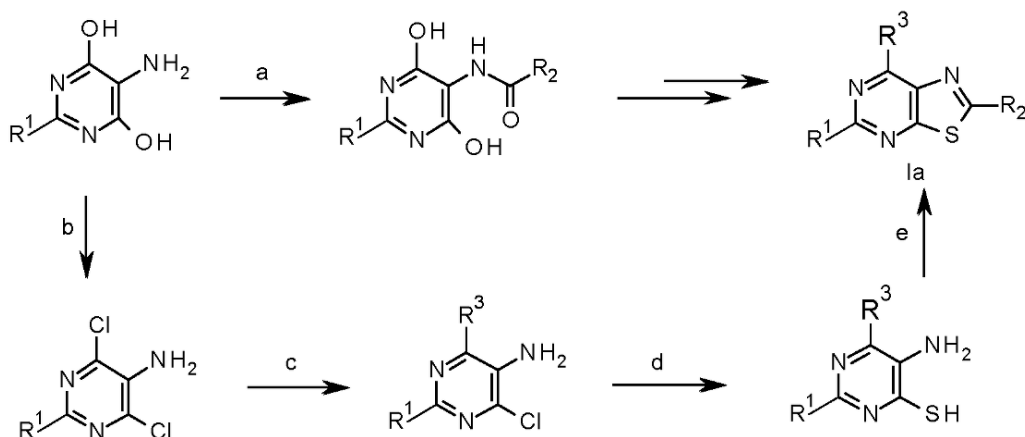


Esquema 1

La síntesis comienza con hidrocloreto de aminomalonato de dietilo o hidrocloreto de aminomalonato de dimetilo, disponibles de forma comercial (no mostrados en el Esquema 1). La conversión a las amidas correspondientes en la etapa (a) puede conseguirse por acilación con cloruros de ácido disponibles de forma comercial, que tienen la fórmula general $R^2C(O)Cl$ (tal como, por ejemplo, aunque sin quedar limitados a los mismos, cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo, cloruro de fenoxiacetilo). El grupo amino también puede acoplarse con ácidos carboxílicos disponibles de forma comercial, usando procedimientos convencionales de acoplamiento de péptidos, usando un ácido carboxílico, que tiene la fórmula general $R^2C(O)OH$ y un agente de acoplamiento tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) o hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI). Pueden añadirse aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) para aumentar la velocidad de reacción. Con el fin de construir la estructura de la pirimidina, puede tratarse el acilaminomalonato de dialquilo formado en la etapa (a) con guanidina, acetamida o tiourea en una solución etanólica de etóxido de sodio que proporcione pirimidinas 2- R^1 -sustituidas en la etapa (b). Mediante una concienzuda elección del ácido carboxílico (o cloruro de ácido) y la pareja de acoplamiento, pueden introducirse diferentes sustituyentes en las posiciones 2 y 5 de la estructura de la tiazolo[5,4-d]pirimidina. En la etapa (c) puede conseguirse la conversión de las funcionalidades lactama de 5-acilaminopirimidin-4,6-diol en grupos tiolactama y una reacción concomitante de cierre del anillo que proporcione la estructura de tiazolo[5,4-d]pirimidina, calentando el compuesto con reaccionantes de tionación tales como pentasulfuro de fósforo o reactivo de Lawesson en disolventes de alta temperatura de ebullición tales como piridina, tolueno o xileno. Con el fin de introducir un alto grado de diversidad molecular en la posición 7, en la etapa (d) se efectúa la alquilación del grupo tio a los tioéteres correspondientes. Por tanto, los 7-tio-compuestos se tratan con un haluro de alquilo (preferiblemente yodometano como se muestra en el Esquema 1) en presencia de una base (tal como, por ejemplo, trietilamina o NaOH) en un disolvente polar apropiado (tal como, por ejemplo, DMSO, DMF o agua) para proporcionar los análogos de alquilsulfanilo correspondientes. En la etapa (e), el grupo tiometilo puede intercambiarse por un nucleófilo que tiene la fórmula general R^7H . Los nucleófilos pueden ser aminas primarias o secundarias (tales como, por ejemplo, aunque sin quedar limitadas a las mismas, morfina y piperazina) o alcóxidos. En caso de nucleófilos menos reactivos, puede ser necesario aumentar la reactividad del grupo tioéter por oxidación a las sulfonas correspondientes con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*CPBA) en diclorometano (etapa (f)). La reacción de derivados de sulfona con una diversidad de aminas primarias y secundarias proporciona las tiazolo[5,4-d]pirimidinas trisustituidas 2- R^2 ,5- R^1 ,7- R^3 . En caso de que se introduzca un sustituyente piperazina en la posición 7 de la estructura ($R^3 = N$ -piperazinilo; estructura no mostrada en el Esquema 1), el segundo nitrógeno puede derivatizarse adicionalmente con cloroformatos, isocianatos, cloruros de ácidos (o ácidos carboxílicos) y cloruros de sulfonilo

proporcionando carbamatos, ureas, amidas y sulfonamidas, respectivamente.

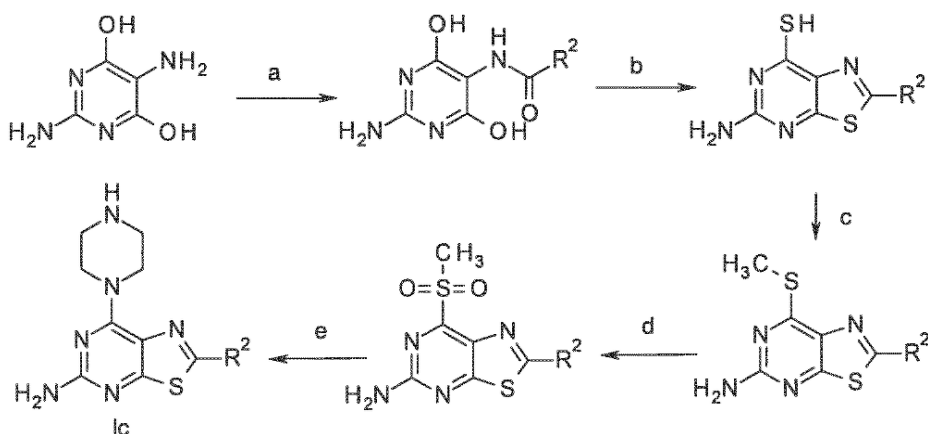
Una etapa de procedimiento con el fin de introducir una amina en la posición 7 partiendo del derivado de 7-tio-tiazolo[5,4-d]pirimidina es posible usando 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS) en un disolvente de alta temperatura de ebullición tal como tolueno, xileno o piridina (etapa (g)). Pueden prepararse derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina 2,5,7-tri-sustituídos de fórmula Ia como se muestra a continuación en el Esquema 2.



Esquema 2

El Esquema 2 representa un esquema alternativo para la síntesis de tiazolo[5,4-d]pirimidinas 2,5,7-trisustituídas, partiendo de un análogo disponible de forma comercial 2-R¹-sustituída-5-amino-4,6-dihidroxipirimidina, a partir del cual puede convertirse el grupo amino a un análogo de amida en la etapa (a) usando los procedimientos descritos antes, proporcionando un derivado de 2-R¹-sustituída-5-acilamino-4,6-dihidroxipirimidina. De forma alternativa, este análogo de dihidroxipirimidina puede convertirse también en su análogo dicloro en la etapa (b) usando agentes de cloración (tales como, por ejemplo, cloruro de tionilo u oxiclورو de fósforo). En la etapa (c), una sustitución aromática nucleófila con un equivalente de un nucleófilo orgánico, que tiene la fórmula general R³H, proporciona el análogo 2-R¹,4-R³,5-amino-6-cloro-pirimidina. La introducción de un grupo sulfhidrilo por reacción con sulfuro de sodio proporciona el análogo 2-R¹,4-R³-5-amino-6-sulfhidril-pirimidina en la etapa (d). Una reacción de cierre del anillo con cloruros de ácido o aldehídos disponibles de forma comercial, que tienen la fórmula general R²C(O)Cl o R²CHO, proporciona a continuación las tiazolo[5,4-d]pirimidinas trisustituídas 2-R²-5-R¹-7-R³ en la etapa (e).

También pueden prepararse derivados de 5-amino-7-N-piperazino tiazolo[5,4-d]pirimidina 2-R²-sustituída de fórmula Ic como se muestra a continuación en el Esquema 4.



Esquema 4

La síntesis de una 5-amino-7-N-piperazino tiazolo[5,4-d]pirimidina 2-R²-sustituída de fórmula Ic puede iniciarse a partir de hidrocóloro de 2,5-diamino-4,6-dihidroxipirimidina disponible de forma comercial. La acilación de uno de los grupos amino que proporciona el derivado amina se consigue en la etapa (a) por reacción con un cloruro de ácido apropiado (que tiene la fórmula general R²C(O)Cl) o con un ácido apropiado (que tiene la fórmula general R²COOH) y un reaccionante de acoplamiento, tal como por ejemplo N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o hidrocóloro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI). Pueden añadirse

aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt). Con el fin de construir el resto tiazol en la etapa (b), se calienta el análogo de acilaminopirimidina con reaccionantes de tionación tales como pentasulfuro de fósforo o reactivo de Lawesson en disolventes de alta temperatura de ebullición tales como piridina, tolueno o xileno. El grupo tio se convierte a continuación en su derivado de tiometilo en la etapa (c) por tratamiento con yodometano en condiciones alcalinas.

La posterior oxidación del grupo tiometilo con un agente oxidante (por ejemplo, ácido *m*-cloroperoxibenzoico o peróxido de hidrógeno) proporciona el derivado sulfóxido o sulfona. En la etapa (e) final, se introduce piperazina en la posición 7 de la estructura mediante una sustitución aromática nucleófila.

En una realización particular, la presente invención se refiere también a los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, que están seleccionados del grupo que consiste en:

- 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorobencil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorofenetil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorofenil)-7-(2-metoxietoxi)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 7-etoxi-2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 7-etoxi-2-(4-fluorobencil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorofenil)-N-7-(3-metoxipropil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5,7-diamina
- 2-(4-fluorofenil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorobencil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorofenil)-7-(4-m-tolilpiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorofenil)-7-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-fluorofenil)-7-(4-pentilpiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona
- 7-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo
- 2-(4-fluorofenil)-7-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazin-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona

- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)etiletil)tiangolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(2,4-diclorofenossi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)etiletil)tiangolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenossi)propan-1-ona
- 1-(4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)etiletil)tiangolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenossi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)tiangolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenossi)etanona
- 5 • 4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)etiletil)tiangolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida
- 5-amino-2-ciclopropil-7-metossitiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-ciclopropil-7-N-piperazino-tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(3,4-diclorofenil)-7-(N-piperazino)tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(1-fenilciclopropil)-7-(N-piperazino)tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 10 • 5-amino-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-7-(N-piperazino)tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-N-piperazino-2-metiltio-tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenossiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-fenilciclopropil)tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenossiacetil)piperazin-1-il]-2-metiltio-tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenossiacetil)piperazin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 15 • 5-amino-7-[4-(4-clorofenossiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenossiacetil)piperazin-1-il]-2-(2-feniletil)tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-ciclopropil-7-[4-(4-clorofenossiacetil)piperazin-1-il]-tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenossiacetil)piperazin-1-il]-2-ciclohexiltiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenossiacetil)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 20 • 5-amino-7-[4-(4-clorofenossiacetil)piperazin-1-il]-2-(N-oxopiridin-3-il)tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenossiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenilmetil)tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenossiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenil)tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenossiacetil)piperazin-1-il]-2-(3-metossifenil)tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-[4-(4-clorofenossiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-(4-clorofenil)etiletil)tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 25 • 5-amino-7-[4-(4-clorofenossiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-fluorofenilamino)-tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(4-bromofenossi)acetil]-piperazin-1-il)-tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(3-nitrofenossi)acetil]-piperazin-1-il)-tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-(2-fenossiacetil)-piperazin-1-il)-tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etiletil]-7-(4-[2-(3-nitrofenossi)acetil]piperazin-1-il)-tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 30 • 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etiletil]-7-(4-[2-(4-clorofenil)acetil]piperazin-1-il)-tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etiletil]-7-(4-m-tolilcarbamoilpiperazin-1-il)-tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etiletil]-7-(4-[2-fenossiacetil]piperazin-1-il)-tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etiletil]-7-[4-(4-clorobenzoil)piperazin-1-il]-tiangolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etiletil]-7-[4-(3-fenilpropionil)piperazin-1-il]-tiangolo[5,4-d]pirimidina

- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-fenilmetanosulfonilpiperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]homopiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[(metilfenilcarbamoil)-metil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5 • 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(fenetilcarbamoil-metil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-((3-(R)-terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(R)-[2-(4-clorofenoxi)-acetilamino]pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(R)-(4-clorobenzoilamino)-pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-benciloxicarbonilpiperidin-3-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 10 • 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-(S)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-(4-clorofenoxiacetil)pirrolidin-3-(S)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-benzoilpiperidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-[1-(4-fluorofenil)propil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 15 • 5-amino-2-[ciclopentil-(4-fluorofenil)metil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-7-piperazin-1-il-2-(2-tiofen-2-il-etil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletel)-7-(4-[2-(4-cloro-fenoxi)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletel)-7-(4-[2-(4-cloro-fenilo)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletel)-7-(4-(4-cloro-benzoil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 20 • 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletel)-7-(4-m- tolilcarbamoilpiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-fenilo-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(2-furil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 1-(4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 25 • 1-(4-(5-amino-2-(furan-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(furan-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(2,4-diclorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etanona
- 30 • 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazin-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-bromofenil)piperazin-1-carboxamida

- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida
- 5-amino-7-(N-piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazin-1-carboxamida
- 5 • 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-hidroxifenoxi)etanona
- 4-(2-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)etanona
- 2-(4-acetilfenoxi)-1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona
- 10 • 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)etanona
- 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazin-1-carboxamida
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona
- 4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazin-1-carboxamida
- 15 • 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona
- 20 • 2-(3-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-metilfenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona
- 25 • 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 30 • 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-clorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-trifluorometoxifenoxi)etanona
- 5 • 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona
- 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-clorofenil)piperazin-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-metoxibencil)piperazin-1-carboxamida
- 10 • 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazin-1-carboxamida
- 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(piridin-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 2-(3-(4-fluorofenil)propil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 15 • 2-(4-(4-fluorofenil)butil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-(4-bromofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 2-pentilo-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 7-(piperazin-1-il)-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina
- 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 20 • 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 25 • 1-(4-(5-amino-2-pentiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-pentiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona
- 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida
- 30 • 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-ciclohexilpiperazin-1-carboxamida
- 5-amino-7-[4-(N-4-fluorofenilcarboxamida)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-hexilpiperazin-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazin-1-carbotioamida

- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-metil-N-p-tolilpiperazin-1-carboxamida
- 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de p-tolilo.

En otra realización particular, la invención se refiere a derivados de thiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados de thiazolo[5,4-d]pirimidina como principio activo, representado por la fórmula estructural I antes citada, y que están en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La última incluye cualquiera de las sales de adición no tóxicas, terapéuticamente activas, compuestos representados por la fórmula estructural I que pueden formarse con un agente formador de sal. Tales sales de adición pueden obtenerse de forma conveniente tratando los derivados de thiazolo[5,4-d]pirimidina de la invención con un ácido o base formador de sal apropiado. Por ejemplo, derivados de thiazolo[5,4-d]pirimidina que tienen propiedades básicas pueden convertirse en la forma de sal de adición de ácido no tóxico, terapéuticamente activa correspondiente tratando la forma de base libre con una cantidad adecuada de un ácido apropiado siguiendo procedimientos convencionales. Ejemplos de tales ácidos que forman sales apropiadas incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos que dan lugar a la formación de sales tales como, aunque sin quedar limitados a los mismos, hidrhaluros (por ejemplo, hidrocloreuro e hidrobromuro), sulfato, nitrato, fosfato, difosfato, carbonato, bicarbonato y similares; y ácidos orgánicos monocarboxílicos o dicarboxílicos que dan lugar a la formación de sales tales como, por ejemplo, acetato, propanoato, hidroxiacetato, 2-hidroxipropanoato, 2-oxopropanoato, lactato, piruvato, oxalato, malonato, succinato, maleato, fumarato, malato, tartrato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzoato, 2-hidroxibenzoato, 4-amino-2-hidroxibenzoato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, salicilato, p-aminosalicilato, palmoato, bitartrato, canfosulfonato, edetato, 1,2-etanodisulfonato, fumarato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, hexilresorcinato, hidroxinaftoato, hidroxietanosulfonato, mandelato, metilsulfato, pantotenato, estearato, así como sales derivadas de los ácidos etanodioico, propanodioico, butanodioico, (Z)-2-butanodioico, (E)-2-butanodioico, 2-hidroxibutanodioico, 2,3-dihidroxibutanodioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico y ciclohexanosulfámico y similares. Los derivados de thiazolo[5,4-d]pirimidina de esta invención, incluyendo los representados por la fórmula estructural I, que tienen propiedades ácidas pueden convertirse de una forma similar en la forma de sal de adición de bases o tóxica, terapéuticamente activa correspondiente. Ejemplos de bases formadoras de sales apropiadas incluyen, por ejemplo, bases inorgánicas como hidróxidos de metales tales como, aunque sin quedar limitados a los de los metales alcalinos y alcalinotérreos como calcio, litio, magnesio, potasio y sodio, o cinc, que dan lugar a la sal del metal correspondiente; bases orgánicas tales, aunque sin quedar limitadas a las mismas, amoníaco, alquilaminas, benzatina, hidrabamina, arginina, lisina, N₁N¹-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, procaina y similares.

Las condiciones de reacción para tratar los derivados de thiazolo[5,4-d]pirimidina de la presente invención, incluyendo los representados por la fórmula estructural I, con un ácido o base formadores de sal apropiados son similares a las condiciones convencionales que implican el mismo ácido o base pero diferentes compuestos orgánicos con propiedades básicas o ácidas, respectivamente. Preferiblemente, a la vista de su uso en una composición farmacéutica o en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades específicas, la sal farmacéuticamente aceptable se diseñará, es decir, el ácido o base formador de sal se seleccionará de modo que imparta una mayor solubilidad en agua, menor toxicidad, mayor estabilidad y/o menor velocidad de disolución al derivado de thiazolo[5,4-d]pirimidina de la presente invención. Otro aspecto de la presente invención se refiere al procedimiento para la preparación de derivados de thiazolo[5,4-d]pirimidina de la presente invención, y comprende las etapas de: (a) acilación de 2,5-diamino-4,6-dihidroxipirimidina; (b) tratamiento con un reactivo de tionación; (c) tratamiento con yodometano; (d) reacción de oxidación añadiendo un agente oxidante; y (e) una reacción de sustitución aromática nucleófila.

En una realización específica, en la etapa (a) dicha acilación se lleva a cabo con un ácido carboxílico (R²COOH) o un cloruro de ácido (R²C(O)Cl) y/o la etapa (a) comprende además la adición de un reactivo de acoplamiento tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y opcionalmente la etapa (a) comprende además la adición de aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt). En una realización específica, en la etapa (b) dicho reactivo de tionación es pentasulfuro de fósforo o un reactivo de Lawesson y dicho tratamiento con un reactivo de tionación se lleva a cabo en disolventes de alta temperatura de ebullición tales como piridina, tolueno o xileno. En una realización específica, la etapa (c) se lleva a cabo en condiciones alcalinas. En una realización específica, en la etapa (d) dicho agente oxidante es ácido *m*-cloro-peroxibenzoico o peróxido de hidrógeno. En una realización específica, en la etapa (e) se introduce una piperazina en la posición 7. En otra realización específica, la presente invención se refiere al procedimiento para la preparación de los derivados de thiazolo[5,4-d]pirimidina de la presente invención, siendo los citados derivados de thiazolo[5,4-d]pirimidina derivados de 5-amino-7-N-piperazino thiazolo[5,4-d]pirimidina sustituidos en R², y donde R² tiene cualquiera de los valores que se definen en la presente memoria.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a derivados de thiazolo[5,4-d]pirimidina de la invención, incluyendo los derivados de thiazolo[5,4-d]pirimidina de fórmula I, para su uso como medicamento y al uso de dichos derivados de thiazolo[5,4-d]pirimidina como medicamento, más en particular, al uso de dichos derivados de thiazolo[5,4-d]pirimidina para tratar o prevenir un trastorno inmunitario en un animal, incluso más particularmente, para tratar o prevenir trastornos autoinmunitarios y rechazos de trasplantes de órganos y células en un animal, más

específicamente un mamífero como un ser humano.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de la invención para su uso como medicamento y al uso de dicha composición farmacéutica como medicamento, más en particular, al uso de dicha composición farmacéutica para tratar o prevenir un trastorno inmunitario en un animal, incluso más particularmente, para tratar o prevenir trastornos autoinmunitarios y rechazos de trasplantes de órganos y células en un animal, más específicamente un mamífero como un ser humano.

La presente invención proporciona además el uso de derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina de la presente invención, incluyendo los representados por la fórmula estructural I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, como ingrediente biológicamente activo, es decir, principio activo, en especial, como medicamento o agente de diagnóstico para la elaboración de un medicamento o un kit de diagnóstico. En una realización particular, dicho medicamento puede ser para la prevención o tratamiento de trastornos inmunitarios, en particular, rechazos de trasplantes de órganos y células, y trastornos autoinmunitarios.

La presente invención proporciona además el uso de los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina de la presente invención, incluyendo los representados por la fórmula estructural I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, como un ingrediente biológicamente activo, es decir, principio activo, en especial como medicamento o para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inmunitario o para prevenir un rechazo de un trasplante.

Los estados patológicos y trastornos a los que hace referencia dicho uso, y los procedimientos correspondientes de prevención o tratamiento, se detallan a continuación en la presente memoria. Cualquiera de los usos citados con respecto a la presente invención puede estar limitado a un uso no médico (por ejemplo, en una composición cosmética), un uso no terapéutico, un uso no diagnóstico, un uso no humano (por ejemplo, en una composición veterinaria) o exclusivamente un uso *in vitro*, o un uso con células en el exterior de un animal. La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende: (a) uno o más derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina de la presente invención, incluyendo los representados por la fórmula estructural I, y (b) uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, esta invención proporciona combinaciones, preferiblemente combinaciones sinérgicas, de uno o más derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina de la presente invención con uno o más fármacos biológicamente activos que están seleccionados preferiblemente del grupo que consiste en fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores. Como es convencional en la técnica, la evaluación de un efecto sinérgico en una combinación de fármacos puede realizarse analizando la cuantificación de las interacciones entre los fármacos individuales, usando el principio de la mediana del efecto descrito por Chou y col. en Adv. Enzyme Reg. (1984) 22:27. De forma resumida, este principio afirma que las interacciones (sinergia, aditividad, antagonismo) entre dos fármacos puede cuantificarse usando el índice de combinación (en lo sucesivo denominado IC) definido por la siguiente ecuación: en la que ED_x es la dosis del primero o respectivamente segundo fármaco usado solo (1a, 2a), o en combinación con el segundo o respectivamente primer fármaco (1c, 2c) que es necesaria para producir un efecto dado. Los citados primer y segundo fármacos tienen efectos sinérgicos o aditivos o antagónicos dependiendo de $IC < 1$, $IC = 1$, o $IC > 1$, respectivamente. Como se explicará con más detalle más adelante, este principio puede aplicarse a una serie de efectos deseables tales como, aunque sin quedar limitados a los mismos, una actividad contra el rechazo de un trasplante, una actividad contra inmunosupresión o inmunomodulación. Por ejemplo, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o preparación combinada que tiene efectos sinérgicos contra inmunosupresión o inmunomodulación y que contiene: (a) uno o más fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores, y (b) al menos un derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina de la invención, incluyendo los representados por la fórmula estructural I, y (c) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos o vehículos farmacéuticamente aceptables, para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento o prevención de trastornos autoinmunitarios y/o rechazos de trasplantes.

Fármacos inmunosupresores adecuados para su inclusión en las composiciones sinérgicas o preparaciones combinadas de la presente invención pertenecen a una clase terapéutica bien conocida. Estos están seleccionados preferiblemente del grupo que consiste en ciclosporina A, xantinas sustituidas (por ejemplo, metilxantinas tales como pentoxifilina), daltroban, sirolimus, tacrolimus, rapamicina (y derivados de los mismos como se define más adelante), leflunomida (o su metabolito activo principal A771726, o análogos de la misma denominados malononitrilamidas), ácido micofenólico y sus sales (incluyendo la sal de sodio comercializada con el nombre Mofetil®), esteroides adrenocorticales, azatioprina, brequinar, gusperimus, 6-mercaptopurina, mizoribina, cloroquina, hidroxicloroquina y anticuerpos monoclonales con propiedades inmunosupresoras (por ejemplo, etanercept, infliximab o kineret). Esteroides adrenocorticales dentro del contexto de la presente invención incluyen principalmente glucocorticoides tales como, aunque sin quedar limitados a los mismos, ciprocinonida, desoxicorticosterona, fludrocortisona, flumoxonida, hidroclortisona, naflocort, procinonida, timobesona, tipredane, dexametasona, metilprednisolona, metotrexato, prednisona, prednisolona, triamcinolona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados de rapamicina que se citan en el presente documento incluyen derivados O-alkilados, en particular 9-desoxorapamicinas, 26-dihidrorapamicinas, rapamicinas 40-O-sustituidas y rapamicinas 28,40-O-disustituidas (como se describe en la patente de Estados Unidos N.º 5.665.772) tal como 40-O-(2-hidroxi)etilrapamicina - también conocida como SDZ-RAD -, rapamicina pegilada (como se describe en la patente de Estados Unidos N.º 5.780.462),

éteres de 7-desmetilrapamicina (como se describe en la patente de Estados Unidos N.º 6.440.991) y ésteres de polietilenglicol de SDZ-RAD como se describe en la patente de Estados Unidos N.º 6.331.547).

Fármacos inmunomoduladores adecuados para su inclusión en las composiciones farmacéuticas inmunomoduladoras sinérgicas o preparaciones combinadas de la presente invención están seleccionados preferiblemente del grupo que consiste en acemanano, amiprilosa, bucilamina, dimepranol, ditiocarb sódico, imiquimod, Inosine Pranobex, interferón- β , interferón- γ , lentinan, levamisol, lisofilina, pidotimod, romurtide, platonina, procodazol, propagermanio, timomodulina, timopentina y ubenimex.

La actividad sinérgica de las composiciones farmacéuticas o preparaciones combinadas de la presente invención contra la inmunosupresión o inmunomodulación puede determinarse fácilmente por medio de una o más pruebas de activación de linfocitos. Normalmente, la activación se mide por proliferación de linfocitos. La inhibición de la proliferación siempre significa inmunosupresión en las condiciones experimentales aplicadas. Existen diferentes estímulos para la activación de linfocitos, en particular: a) cultivo conjunto de linfocitos de diferentes especies (reacción de linfocitos mixtos, en lo sucesivo denominada RLM) en lo que se denomina prueba de cultivo mixto de linfocitos: linfocitos que expresan diferentes antígenos mayor y menor de histocompatibilidad del tipo HLA-DR (= aloantígenos) se activan entre sí de forma no específica; b) un ensayo CD3 en el que es una activación de los linfocitos T a través de un anticuerpo añadido de forma exógena (OKT3). Este anticuerpo reacciona contra una molécula CD3 localizada en la membrana de los linfocitos que tiene una función coestimuladora. La interacción entre OKT3 y CD3 da lugar a la activación de linfocitos T que transcurre a través del sistema Ca^{2+} /calmodulina/calcineurina y puede ser inhibida, por ejemplo, por ciclosporina A (en lo sucesivo denominada CyA); y c) un ensayo CD28 en el que la activación específica de los linfocitos T transcurre por un anticuerpo añadido de forma exógena contra una molécula CD28 que también está localizada en la membrana de los linfocitos y emite fuertes señales coestimuladoras. Esta activación es independiente del Ca^{2+} y, por ello, no puede ser inhibida por CyA. La determinación de la actividad de inmunosupresión o inmunomodulación de los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina de la presente invención, así como de combinaciones sinérgicas que los comprenden, se basa preferiblemente en la determinación de una o más, preferiblemente al menos tres pruebas *in vitro* de activación de linfocitos, más preferiblemente que incluyen al menos uno de las pruebas RLM, ensayo CD3 y ensayo CD28 citados antes. Preferiblemente las pruebas *in vitro* de activación de linfocitos incluyen al menos dos ensayos para dos grupos diferentes de diferenciación que preferiblemente pertenecen al mismo tipo general de tales grupos y, más preferiblemente, que pertenecen a proteínas transmembrana tipo I. Opcionalmente, la determinación de la actividad de inmunosupresión o inmunomodulación puede llevarse a cabo basándose en otras pruebas *in vitro* de activación de linfocitos, por ejemplo llevando a cabo un ensayo de TNF- α o un ensayo de IL-1 o un ensayo de IL-6 o un ensayo de IL-10 o un ensayo de IL-12 o un ensayo para un grupo de diferenciación que pertenece a otro tipo general de tales grupos más preferiblemente que pertenece a proteínas transmembrana tipo II tales como, aunque sin quedar limitadas a las mismas, CD69, CD71 o CD134.

El efecto sinérgico puede evaluarse por el procedimiento de análisis de la mediana del efecto descrito en el presente documento antes. Tales pruebas pueden por ejemplo, de acuerdo con la práctica convencional en la técnica, conllevar el uso de equipo, tal como citómetro de flujo, que puede separar y clasificar una serie de subcategorías celulares al final del análisis, antes de que estos lotes purificados puedan analizarse con posterioridad.

La actividad sinérgica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención en la prevención o tratamiento de rechazo de trasplante puede determinarse fácilmente por medio de una o más pruebas de activación de leucocitos llevadas a cabo en un Ensayo de Sangre Completa (en lo sucesivo denominado WBA) descrito, por ejemplo, por Lin y col. en Transplantation (1997) 63:1734-1738. El WBA usado en el presente documento es un ensayo de linfoproliferación llevado a cabo *in vitro* usando linfocitos presentes en la sangre completa, extraída de animales a los que previamente se ha administrado el derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina de la presente invención, y opcionalmente el otro fármaco inmunosupresor, *in vivo*. Por ello, este ensayo refleja el efecto *in vivo* de sustancias que se ensayan por un ensayo de lectura *in vitro*. El efecto sinérgico puede evaluarse por el procedimiento de análisis de la mediana del efecto descrito antes en el presente documento. También están disponibles *in vivo* diversos modelos de trasplante de órganos en animales, que se ven fuertemente influenciados por diferentes inmunogenicidades, dependiendo de las especies de donante y receptor usadas dependiendo de la naturaleza del órgano trasplantado. El tiempo de supervivencia de órganos trasplantados puede usarse así para medir la supresión de la respuesta inmunitaria.

La composición farmacéutica o preparación combinada con actividad sinérgica contra la inmunosupresión o inmunomodulación de acuerdo con la presente invención puede contener el derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina de la presente invención, incluyendo los representados por las fórmulas estructurales I, en un amplio intervalo de contenido dependiendo del uso contemplado y del efecto esperado de la preparación. De forma típica, el contenido en derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina en la preparación combinada está en el intervalo de 0,1 a 99,9 % en peso, preferiblemente de 1 a 99 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 5 a 95 % en peso.

Trastornos autoinmunitarios a prevenir o tratar por las composiciones farmacéuticas o preparaciones combinadas de la presente invención incluyen tanto:

— enfermedades autoinmunitarias sistémicas tales como, aunque sin quedar limitadas a las mismas, lupus

eritematoso, psoriasis, vasculitis, polimiositis, esclerodermia, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide y síndrome de Sjogren; trastornos autoinmunitarios tales como tiroiditis; y

- enfermedades autoinmunitarias específicas de un órgano tales como, aunque sin quedar limitadas a las mismas, enfermedad de Adison, anemia hemolítica o perniciosa, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes mellitus dependiente de la insulina, diabetes juvenil, uveitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, pneumonitis autoinmunitaria, carditis autoinmunitaria, miastenia grave, glomerulonefritis e infertilidad espontánea.

Los rechazos de trasplantes a prevenir o tratar por la composiciones farmacéuticas o preparaciones combinadas de la presente invención incluyen el rechazo de órganos o células trasplantados o injertados (tanto aloinjertos como xenoinjertos), tales como, aunque sin quedar limitados a los mismos, enfermedad por reacción de injerto contra huésped. El término “órgano”, tal como se usa en el presente documento, significa todos los órganos o partes de órganos en mamíferos, en particular, seres humanos, tales como, aunque sin quedar limitados a los mismos, riñón, pulmón, médula ósea, cabello, córnea, ojo (humor vítreo), corazón, válvulas cardíacas, hígado, páncreas, vasos sanguíneos, piel, músculo, hueso, intestino o estómago. El término “rechazo” tal como se usa en el presente documento, significa todas las reacciones del cuerpo del receptor o del órgano trasplantado que finalmente conducen a la muerte celular o tisular en el órgano trasplantado o afectan de modo adverso la capacidad funcional y viabilidad del órgano trasplantado o del receptor. En particular, esto significa reacciones de rechazo agudas y crónicas. También están incluidas en la presente invención la prevención o tratamiento del rechazo de trasplantes de células y xenotrasplantes. El principal obstáculo para el xenotrasplante es que incluso antes de que se activen los linfocitos T, responsables del rechazo de aloinjertos, se activa el sistema inmunitario innato, en especial los linfocitos B independientes de los linfocitos T y los macrófagos. Esto provoca dos tipos de rechazo severo y agudo acelerado denominados rechazo hiperagudo y rechazo vascular, respectivamente. La presente invención soluciona el problema de que los fármacos inmunosupresores convencionales como la ciclosporina A sean ineficaces en los xenotrasplantes. La capacidad de los compuestos de la presente invención de suprimir la producción de xenointermedios independientes de los linfocitos T así como la activación de macrófagos puede evaluarse en la capacidad para prevenir el rechazo de xenoinjertos en ratones atímicos deficitarios en linfocitos T que reciben injertos de corazón de hámster xenogénico.

El término “vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en el presente documento en relación con composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas significa cualquiera material o sustancia con el cual el principio activo, es decir, el derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina de la presente invención, incluyendo los representados por la fórmula estructural I, y opcionalmente el inmunosupresor o inmunomodulador pueden formularse con el fin de facilitar su aplicación o diseminación en el lugar a tratar, por ejemplo, mediante disolución, dispersión o difusión de dicha composición, y/o para facilitar su almacenamiento, transporte o manipulación sin alterar su eficacia. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido o un líquido o un gas que ha sido comprimido para formar un líquido, es decir, las composiciones de la presente invención pueden usarse de forma adecuada como concentrados, emulsiones, soluciones, granulados, polvos finos, pulverizaciones, aerosoles, pellas o polvos. Vehículos farmacéuticos adecuados para su uso en dichas composiciones farmacéuticas y su formulación son bien conocidos por los expertos en la técnica. No existe restricción particular a su selección en la presente invención aunque, debido a la solubilidad en agua normalmente baja o muy baja de los derivados de tiazolo[5,4-d]pirimidina de la presente invención, debe ponerse especial atención a la selección de combinaciones de vehículos adecuados que puedan ayudar a la formulación apropiada de los mismos a la vista del perfil de liberación en el tiempo esperado. Vehículos farmacéuticos adecuados incluyen aditivos tales como agentes mojantes, agentes dispersantes, agentes de adherencia, adhesivos, emulsionantes y tensioactivos, agentes espesantes, agentes complejantes, agentes gelificantes, disolventes, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos (por ejemplo, fenol, ácido sórbico, clorobutanol), agentes isotónicos (tales como azúcares o cloruro de sodio) y similares, con la condición de que los mismos sean consistentes con la práctica farmacéutica, es decir, vehículos y aditivos que no originen un daño permanente a los mamíferos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse de cualquier forma conocida, por ejemplo, por mezcla homogénea, disolución, secado por pulverización, revestimiento y/o molienda de los ingredientes activos, en un procedimiento de una única etapa o de varias etapas, con el material vehículo seleccionado y, cuando sea apropiado, el resto de aditivos tales como agentes tensioactivos, también pueden prepararse por micronización, por ejemplo, con el objeto de obtener los mismos en la forma de microesferas que normalmente tienen un diámetro de aproximadamente 1 a 10 μm , a saber, para la elaboración de microcápsulas para la liberación controlada o sostenida de ingrediente(s) biológicamente activo(s). Agentes tensioactivos adecuados a usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son tensioactivos no iónicos, catiónicos y/o aniónicos que tienen buenas propiedades de emulsificación, dispersión y/o humectación. Tensioactivos aniónicos adecuados incluyen tanto jabones solubles en agua como agentes tensioactivos sintéticos solubles en agua. Jabones adecuados son sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales de amonio no sustituidas o sustituidas de ácidos grasos superiores (C_{10} - C_{22}), por ejemplo, las sales de sodio o de potasio de ácido oleico o esteárico, o de mezclas de ácidos grasos naturales que pueden obtenerse de aceite de coco o de aceite de sebo. Tensioactivos sintéticos incluyen sales de sodio o de calcio de poli(ácidos acrílicos); sulfonatos y sulfatos

grasos; derivados de bencimidazol sulfonados y alquilarilsulfonatos. Los sulfonatos o sulfatos grasos están normalmente en la forma de sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales de amonio no sustituidas o sales de amonio sustituidas con un radical alquilo o acilo que tiene de 8 a 22 átomos de carbono, por ejemplo, la sal de sodio o de calcio de ácido lignosulfónico o ácido dodecilsulfónico o una mezcla de alcohol sulfatos grasos obtenidos de ácidos grasos naturales, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de ésteres de ácido sulfúrico o sulfónico (tales como laurilsulfato de sodio) y ácidos sulfónicos de aductos de alcoholes grasos/óxido de etileno. Los derivados de bencimidazol sulfonado adecuados contienen preferiblemente de 8 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales de sodio, de calcio o de alcanolamina de ácido dodecilsulfónico o ácido dibutilnaftalenosulfónico o un producto de condensación de ácido naftalenosulfónico/formaldehído. También son adecuados los fosfatos correspondientes, por ejemplo, sales de éster de ácido fosfórico y un aducto de p-nonilfenol con óxido de etileno y/o propileno, o fosfolípidos. Fosfolípidos adecuados para este fin son los fosfolípidos naturales (originarios de células animales o vegetales) o fosfolípidos sintéticos de tipo cefalina o lecitina tales como, por ejemplo, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, lisolecitina, cardiolipina, dioctanil-fosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina y sus mezclas. Tensioactivos no iónicos adecuados incluyen derivados polietoxilados y polipropoxilados de alquilfenoles, alcoholes grasos, ácidos grasos, aminas o amidas alifáticas que contienen al menos 12 átomos de carbono en la molécula, alquilarenosulfonatos y dialquilsulfosuccinatos, tales como derivados de poliglicoléter de alcoholes alifáticos y cicloalifáticos, ácidos grasos saturados y no saturados y alquilfenoles, conteniendo dichos derivados preferiblemente de 3 a 10 grupos glicoléter y 8 a 20 átomos de carbono en el resto hidrocarbonado(alifático) y de 6 a 18 átomos de carbono en el resto alquilo del alquilfenol. Otros tensioactivos no iónicos adecuados son aductos solubles en agua de poli(óxido de etileno) con polipropilenglicol, etilendiamino-polipropilenglicol que contienen 1 a 10 átomos de carbono en la cadena alquilo, conteniendo dichos aductos 20 a 250 grupos etilenglicoléter y/o 10 a 100 grupos propilenglicoléter. Tales compuestos contienen normalmente de 1 a 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol. Ejemplos representativos de tensioactivos no iónicos son nonilfenol-polioxetietanol, éteres poliglicólicos de aceite de ricino, aductos de poli(óxido de propileno/etileno), tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenglicol y octilfenoxipolietoxietanol. Son también tensioactivos no iónicos adecuados ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán (tales como trioleato de polioxietilensorbitán), glicerol, sorbitán, sacarosa y pentaeritritol. Tensioactivos catiónicos adecuados incluyen sales de amonio cuaternario, preferiblemente haluros, que tienen radicales hidrocarbonados opcionalmente sustituidos con halo, fenilo, fenilo sustituido o hidroxilo; por ejemplo, sales de amonio cuaternario que contienen como sustituyente en N al menos un radical alquilo C₈-C₂₂ (por ejemplo, cetilo, laurilo, palmitilo, miristilo, oleilo y similares) y, como sustituyentes adicionales, radicales alquilo inferior no sustituido o halogenado, bencilo y/o hidroxialquilo C₁₋₄. Una descripción más detallada de tensioactivos adecuados para este fin puede encontrarse, por ejemplo, en "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" (MC Publishing Corp., Ridgewood, Nueva Jersey, 1981), "Tensid-Taschenbuch", 2ª ed. (Hanser Verlag, Viena, 1981) y "Enciclopedia of Surfactants" (Chemical Publishing Co., Nueva York, 1981). Pueden incluirse agentes estructurantes, espesantes o formadores de gel en las composiciones farmacéuticas y preparaciones combinadas de la invención. Tales agentes adecuados son en particular ácido silícico altamente dispersado, tal como el producto disponible de forma comercial con el nombre Aerosil; bentonitas; sales de tetraalquilamonio de montmorillonitas (por ejemplo, productos disponibles de forma comercial con el nombre Bentone), donde cada uno de los grupos alquilo puede contener de 1 a 20 átomos de carbono; productos de alcohol cetosteárilico y aceite de ricino modificado (por ejemplo, el producto disponible de forma comercial con el nombre Antissettle).

Agentes gelificantes que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas y combinaciones preparadas de la presente invención incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, derivados de la celulosa tales como carboximetilcelulosa, acetato de celulosa y similares; gomas naturales tales como goma arábiga, goma xantana, goma tragacanto y similares; gelatina; dióxido de silicio; polímeros sintéticos tales como carbómeros y mezclas de los mismos. Gelatina y celulosas modificadas representan una clase preferida de agentes gelificantes.

Otros excipientes opcionales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas y combinaciones preparadas de la presente invención incluyen aditivos tales como dióxido de magnesio; colorantes azoicos; pigmentos orgánicos e inorgánicos tales como dióxido de titanio; absorbedores UV; estabilizadores; agentes enmascaradores del olor; potenciadores de la viscosidad; antioxidantes tales como, por ejemplo, palmitato de ascorbilo, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y similares, y mezclas de los mismos; conservantes tales como, por ejemplo, sorbato de potasio, benzoato de sodio, ácido sórbico, galato de propilo, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno; tampones tales como ácido cítrico y ácido acético; diluyentes o agentes de carga tales como silicatos, tierra de diatomeas, óxido de magnesio u óxido de aluminio; agentes de densificación tales como sales de magnesio; y mezclas de los mismos. Pueden incluirse otros ingredientes con el fin de controlar la duración de la acción del ingrediente biológicamente activo en las composiciones farmacéuticas y combinaciones preparadas de la invención. De este modo, pueden conseguirse composiciones de liberación controlada seleccionando vehículos poliméricos apropiados tales como, por ejemplo, poliésteres, poliaminoácidos, polivinilpirrolidona, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, sulfato de protamina y similares. La velocidad de liberación del fármaco y duración de la acción pueden controlarse también mediante la incorporación del ingrediente activo en partículas, por ejemplo, microcápsulas, de una sustancia polimérica tales como hidrogeles, poli(ácido láctico), hidroximetilcelulosa, poli(metacrilato de metilo) y el resto de polímeros descritos antes. Tales procedimientos incluyen sistemas de liberación de fármaco coloidales que incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, liposomas, microesferas, microemulsiones, nanopartículas, nanocápsulas y similares. Dependiendo de la vía de

administración, la composición farmacéutica o preparación combinada de la invención puede requerir también revestimientos protectores.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles para la preparación extemporánea de los mismos. Vehículos típicos para este fin incluyen por tanto

5 tampones acuosos biocompatibles, etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, agentes complejantes tales como ciclodextrinas y similares, y mezclas de los mismos.

También pueden usarse otros modos de administración local del fármaco. Por ejemplo, el agente activo seleccionado puede administrarse por medio de inyección intracavernosa, o puede administrarse por vía tópica, en una pomada, gel o similar, o transdérmica, incluyendo transescrotal, usando un sistema de liberación del fármaco

10 transdérmico convencional. La inyección intracavernosa puede llevarse a cabo mediante el uso de una jeringa o cualquier otro sistema adecuado. Un ejemplo de una jeringa hipodérmica útil en el presente documento se describe en la patente de Estados Unidos número 4.127.118, realizándose la inyección en el dorso del pene colocando la aguja en el lado de cada vena dorsal e insertándola profundamente en los cuerpos cavernosos.

Puesto que, en el caso de preparaciones combinadas que incluyen el derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina de la presente invención y un inmunosupresor o inmunomodulador ambos ingredientes no necesariamente despliegan su efecto terapéutico sinérgico directamente al mismo tiempo en el paciente a tratar, la citada preparación combinada puede estar en la forma de un kit o envase médico que contiene los dos ingredientes en forma separada pero

15 adyacente. En el contexto anterior, cada ingrediente puede ser formulado por tanto de una forma adecuada para una vía de administración diferente de la del otro ingrediente, por ejemplo, uno de ellos puede estar en la forma de una formulación oral o parenteral, mientras que el otro está en la forma de una ampolla para inyección intravenosa o un aerosol.

La presente invención se refiere además a un procedimiento de prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en trastornos inmunitarios y autoinmunitarios, rechazos de trasplantes, en un paciente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano. El procedimiento de la presente invención consiste en administrar al paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un derivado de tiazolo[5,4-

25 d]pirimidina de la presente invención, incluyendo los representados por la fórmula estructural I, opcionalmente junto con una cantidad eficaz de otro fármaco inmunosupresor o inmunomodulador o antineoplásico o agente antiviral o inhibidor de fosodiesterasa-4, o una composición farmacéutica que comprende el mismo, tal como se ha descrito antes con más detalle. La cantidad eficaz normalmente está en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a 20 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a 5 mg, por día por kg de peso corporal para seres humanos. Dependiendo del estado patológico a tratar y del estado del paciente, la citada cantidad eficaz puede dividirse en varias subunidades por día o puede administrarse en intervalos de más de un día. El paciente a tratar puede ser cualquier animal de sangre caliente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que padezca dicho estado patológico.

Los compuestos preferidos de la presente invención son no sedantes. En otras palabras, una dosis de tales compuestos que es dos veces la dosis mínima suficiente para proporcionar analgesia en un modelo animal para determinar alivio del dolor causa únicamente una sedación transitoria (es decir, que dura no más de la mitad del tiempo que dura el alivio del dolor) o preferiblemente no estadísticamente significativa en un ensayo de sedación en un modelo animal (usando el procedimiento descrito por Fitzgerald y col. en Toxicology (1988) 49:433-9). Preferiblemente, una dosis que es cinco veces la dosis mínima suficiente para proporcionar analgesia no produce sedación estadísticamente significativa. Más preferiblemente, un compuesto proporcionado en el presente documento no produce sedación en dosis intravenosas menores de 10 mg/kg por día o en dosis orales menores de 30 mg/kg por día. Si se desea, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden evaluarse para determinar su toxicidad (un compuesto preferido es no tóxico cuando se administra a un sujeto una cantidad

35 inmunomoduladora o una cantidad antiproliferativa) y/o efectos secundarios (un compuesto preferido produce efectos secundarios comparables a un placebo cuando se administra a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz). La toxicidad y los efectos secundarios pueden valorarse usando cualquier procedimiento convencional. En general, el término "no tóxico" tal como se usa en el presente documento se entenderá que se refiere a cualquier sustancia que, en armonía con los criterios establecidos, es susceptible de aprobación por la Agencia de Medicamentos Federal de los Estados Unidos para la administración a mamíferos, preferiblemente seres humanos. La toxicidad también puede evaluarse usando ensayos que incluyen ensayos de mutación inversa bacterianos, tales como un test de Ames, así como ensayos de teratogenicidad y tumorigenicidad. Preferiblemente, la administración de compuestos proporcionados en el presente documento en los intervalos de dosis terapéuticas descritos antes en el presente documento no dan lugar a la prolongación de los intervalos QT en el corazón (por ejemplo, como se determina por electrocardiografía en cobayos, minicerdos y perros). Cuando se administran diariamente, tales dosis tampoco causan agrandamiento hepático que dé lugar un aumento de la relación hígado a cuerpo mayor de un 50 % sobre los controles similares en roedores de laboratorio (por ejemplo, ratones o ratas). Tales dosis tampoco causan preferiblemente agrandamiento hepático que dé lugar un aumento de la relación hígado a cuerpo mayor de un 10 % sobre los controles similares en perros u otros mamíferos no roedores. Los compuestos preferidos de la presente invención tampoco promueven una liberación sustancial de enzimas hepáticas de hepatocitos *in vivo*, es decir, las dosis terapéuticas no elevan los niveles séricos de tales enzimas en más de un 50 % sobre controles similares sin tratar *in vivo* en roedores de laboratorio. Otra realización de la presente invención incluye las diversas formas

precursoras o “profármacos” de los compuestos de la presente invención. Puede ser deseable formular los compuestos de la presente invención en la forma de una especie química que, por sí misma, significativamente no sea biológicamente activa, pero que cuando se libera en el cuerpo de un ser humano u otro mamífero superior sufrirá una reacción química catalizada por la función normal del cuerpo, *inter alia*, enzimas presentes en el estómago o en suero sanguíneo, teniendo dicha reacción química el efecto de liberar un compuesto como el que se define en el presente documento. El término “profármaco” o “pro-fármaco” se refiere así a estas especies que se convierten *in vivo* en el ingrediente farmacéutico activo.

Los profármacos de la presente invención pueden tener cualquier forma adecuada para el formulador, por ejemplo, los ésteres son formas de profármaco comunes no limitantes. En el presente caso, sin embargo, el profármaco puede existir necesariamente en una forma en la que se rompe un enlace covalente por medio de la acción de una enzima presente en el lugar objetivo. Por ejemplo, un enlace covalente C-C puede romperse de forma selectiva por una o más enzimas en dicho lugar objetivo y, por tanto, puede usarse un profármaco en una forma distinta de la de un precursor fácilmente hidrolizable, entre ellos, un éster, una amida y similares.

Para los fines de la presente invención, el término “profármaco terapéuticamente adecuado” se define en el presente documento como un compuesto modificado de modo tal que se transforme *in vivo* en la forma terapéuticamente activa, ya sea por medio de una única o de varias transformaciones biológicas, cuando está en contacto con los tejidos de seres humanos o mamíferos a los cuales va a administrarse el profármaco y sin toxicidad o respuesta alérgica no deseadas, y que consigue el resultado terapéutico deseado. La presente invención se describirá ahora con referencia a determinadas realizaciones y ejemplos más específicos, aunque la presente invención no queda limitada a los mismos. Los siguientes ejemplos se aportan únicamente a modo de ilustración.

DEFINICIONES

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados se interpretarán de acuerdo con las siguientes definiciones, a no ser que el contexto dicte otra cosa.

Tal como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, el término “alquilo C₁₋₇” se refiere a radicales monovalentes hidrocarbonados acíclicos saturados de cadena lineal o ramificados que tienen de 1 a 7 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, 1-metiletilo (isopropilo), 2-metilpropilo (isobutilo), 1,1-dimetiletilo (terc-butilo), 2-metilbutilo, n-pentilo, dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, n-heptilo y similares. Por analogía, el término “alquilo C₁₋₁₂” se refiere a tales radicales que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, es decir, hasta e incluyendo dodecilo.

Tal como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, el término “acilo” se refiere en general a un sustituyente derivado de un ácido tal como un ácido monocarboxílico orgánico, un ácido carbónico, un ácido carbámico (que da lugar a un sustituyente carbamoilo) o el tioácido o ácido imídico (que da lugar a un sustituyente carbamidoilo) que corresponde a dichos ácidos, y el término “sulfonilo” se refiere a un sustituyente derivado de un ácido sulfónico orgánico, en el que dichos ácidos comprenden un grupo alifático, aromático o heterocíclico en la molécula. En una realización más específica de la invención, dicho grupo acilo, dentro del ámbito de la definición anterior, se refiere a un grupo carbonilo (oxo) adyacente a un alquilo C₁₋₇, un cicloalquilo C₃₋₁₀, un arilo, un arilalquilo o un grupo heterocíclico, siendo todos ellos tal como se definen en el presente documento. Ejemplos adecuados de grupos acilo son los encontrados a continuación. En una realización más específica de la invención, dicho grupo “sulfonilo”, dentro del ámbito de la definición anterior, se refiere a un grupo sulfonilo adyacente a un alquilo C₁₋₇, un cicloalquilo C₃₋₁₀, un arilo, un arilalquilo o un grupo heterocíclico, siendo todos ellos tal como se definen en el presente documento.

Grupos acilo y sulfonilo que se originan de ácidos monocarboxílicos alifáticos o cicloalifáticos o ácidos sulfónicos se designan en el presente documento como grupos acilo o sulfonilo alifáticos o cicloalifáticos e incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, los siguientes:

- alcanilo (por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo y similares);
- cicloalcanilo (por ejemplo ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, 1-adamantanocarbonilo y similares);
- cicloalquil-alcanilo (por ejemplo ciclohexilacetilo, ciclopentilacetilo y similares);
- alquenoilo (por ejemplo acrililo, metacrililo, crotonilo y similares);
- alquiltioalcanilo (por ejemplo metiltioacetilo, etiltioacetilo y similares);
- alcanosulfonilo (por ejemplo mesilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo y similares);
- alcoxicarbonilo (por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo y similares);

- alquilcarbamoilo (por ejemplo metilcarbamoilo y similares);
 - (N-alquil)-tiocarbamoilo (por ejemplo (N-metil)-tiocarbamoilo y similares);
 - alquilcarbamidoilo (por ejemplo metilcarbamidoilo y similares); y
 - alcoxalilo (por ejemplo metoxalilo, etoxalilo, propoxalilo y similares);
- 5 Grupos acilo y sulfonilo pueden originarse también de ácidos monocarboxílicos aromáticos e incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, los siguientes:
- aroilo (por ejemplo benzoilo, toluoilo, xiloilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo y similares);
 - aralcanoilo (por ejemplo fenilacetilo y similares);
 - aralquenoilo (por ejemplo cinnamoilo y similares);
- 10
- ariloxialcanoilo (por ejemplo fenoxiacetilo y similares);
 - ariltioalcanoilo (por ejemplo feniltioacetilo y similares);
 - arilaminoalcanoilo (por ejemplo N-fenilglicilo, y similares);
 - arilsulfonilo (por ejemplo bencenosulfonilo, toluenosulfonilo, naftalenosulfonilo y similares);
 - ariloxicarbonilo (por ejemplo fenoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo y similares);
- 15
- aralcoxicarbonilo (por ejemplo benciloxicarbonilo y similares);
 - arilcarbamoilo (por ejemplo fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo y similares);
 - arilglioxiloilo (por ejemplo fenilglioxiloilo y similares).
 - ariltiocarbamoilo (por ejemplo feniltiocarbamoilo y similares); y
 - arilcarbamidoilo (por ejemplo fenilcarbamidoilo y similares).
- 20 Grupos acilo también pueden originarse de ácidos monocarboxílicos heterocíclicos e incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, los siguientes:
- heterocíclico-carbonilo, en el que dicho grupo heterocíclico es como se define en el presente documento, preferiblemente un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 a 7 miembros con uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre en dicho anillo (por ejemplo
- 25 tiofenoilo, furoilo, pirrolcarbonilo, nicotinoilo y similares); y
- heterocíclico-alcanoilo, en el que dicho grupo heterocíclico es como se define en el presente documento, preferiblemente un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 a 7 miembros con uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre en dicho anillo (por ejemplo
- 30 tiofenonoacetilo, furilacetilo, imidazolilpropionilo, tetrazolilacetilo, 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetilo y similares).
- Tal como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, el término “tioacetilo” se refiere a un grupo acilo como el definido aquí antes pero en el que un átomo de azufre reemplaza al átomo de oxígeno del resto carbonilo (oxo).
- 35 Tal como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, el término “alquileo C₁₋₇” significa el radical hidrocarbonado divalente que corresponde al alquilo C₁₋₇ definido antes, tal como metileno, bis(metileno), tris(metileno), tetrametileno, hexametileno y similares.
- Tal como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, el término “cicloalquilo C₃₋₁₀” significa un radical monovalente hidrocarbonado saturado mono- o policíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares, o un radical monovalente hidrocarbonado saturado policíclico C₇₋₁₀ que tiene de 7 a 10 átomos de carbono tal como, por ejemplo, norbornilo, fenchilo, trimetiltricicloheptilo o adamantilo.
- 40 Tal como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, el término “cicloalquil-alquilo C₃₋₁₀” se refiere a un radical monovalente hidrocarbonado saturado alifático

(preferiblemente un alquilo C_{1-7} tal como se ha definido antes) al que ya está unido un cicloalquilo C_{3-10} (tal como se ha definido antes) tal como, aunque sin quedar limitado a los mismos, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, el término "cicloalquilenos C_{3-10} " significa un radical hidrocarbonado divalente que corresponde al cicloalquilo C_{3-10} definido antes.

Tal como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, el término "arilo" designa cualquiera radical hidrocarbonado monovalente aromático mono- o policíclico que tiene de 6 hasta 30 átomos de carbono tal como, aunque sin quedar limitados a los mismos, fenilo, naftilo, antraceno, fenantracilo, fluorantenilo, crisenilo, pirenilo, bifenililo, terfenilo, picenilo, indenilo, bifenilo, indacenilo, benzociclobutenilo, benzociclooctenilo y similares, incluyendo radicales cicloalquilo benzocondensados- $C_{4\beta}$ (siendo los últimos como se ha definido antes) tales como, por ejemplo, indanilo, tetrahydronaftilo, fluorenilo y similares, estando todos los citados radicales opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, amino, trifluorometilo, hidroxilo, sulfhidrilo y nitro, tal como, por ejemplo 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cianofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente tal como la combinación de sustituyentes en ciertas posiciones del anillo de tiazolo[5,4-d]pirimidina junto con los átomos de carbono en las mismas posiciones de dicho anillo, y a no ser que se indique de otro modo, el término "homocíclico" significa un radical hidrocarbonado saturado, monoinsaturado o poliinsaturado, mono- o policíclico que tiene de 4 hasta 15 átomos de carbono pero que no incluye heteroátomos en dicho anillo; por ejemplo, dicha combinación de sustituyentes puede formar un radical alquilenos C_{2-6} , tal como tetrametileno, que se cicla con los átomos de carbono en ciertas posiciones del anillo de tiazolo[5,4-d]pirimidina.

Tal como se usa en el presente documento con respecto a un radical sustituyente (incluyendo la combinación de sustituyentes en ciertas posiciones del anillo de tiazolo[5,4-d]pirimidina junto con los átomos de carbono en las mismas posiciones de dicho anillo), y a no ser que se indique de otro modo, el término "heterocíclico" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado, monoinsaturado o poliinsaturado, mono- o policíclico, que tiene de 2 hasta 15 átomos de carbono y que incluye uno o más heteroátomos en uno o más anillos heterocíclicos, teniendo cada uno de dichos anillos de 3 a 10 átomos (y opcionalmente además incluyendo uno o más heteroátomos unidos a uno o más átomos de carbono de dicho anillo, por ejemplo, en forma de un grupo carbonilo o tiocarbonilo o selenocarbonilo, y/o a uno o más heteroátomos de dicho anillo, por ejemplo, en la forma de un grupo sulfona, sulfóxido, N-óxido, fosfato, fosfonato u óxido de selenio), estando cada uno de dichos heteroátomos seleccionado independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, azufre, selenio y fósforo, incluyendo también radicales en los que un anillo heterocíclico está condensado con uno o más anillos hidrocarbonados aromáticos, por ejemplo, en forma de radicales heterocíclicos benzocondensados, dibenzocondensados y naftocondensados; en esta definición están incluidos radicales heterocíclicos tales como, aunque sin quedar limitados a los mismos, diazepinilo, oxadiazinilo, tiadiazinilo, ditiazinilo, triazolono, diazepinonilo, triazepinilo, triazepinonilo, tetrazepinonilo, benzoquinolinilo, benzotiazinilo, benzotiazinonilo, benzoxatiinilo, benzodioxinilo, benzoditiinilo, benzoxazepinilo, benzotiazepinilo, benzodiazepina, benzodioxepinilo, benzoditiepinilo, benzoxazocinilo, benzotiazocinilo, benzodiazocinilo, benzoxatiocinilo, benzodioxocinilo, benzotrioxepinilo, benzoxatiazepinilo, benzoxadiazepinilo, benzotiadiazepinilo, benzotriazepinilo, benzoxatiepinilo, benzotriazinonilo, benzoxazolinonilo, azetidionilo, azaspiroundecilo, ditiasspirodecilo, selenazinilo, selenazolilo, selenofenilo, hipoxantínilo, azahipoxantínilo, bipirazinilo, bipiridinilo, oxazolidinilo, diselenopirimidinilo, benzodioxocinilo, benzopiranonilo, benzopiranonilo, benzofenazinilo, benzoquinolizínilo, dibenzocarbazolilo, dibenzoacridinilo, dibenzofenazinilo, dibenzotiepinilo, dibenzoxepinilo, dibenzopiranonilo, dibenzoquinolizínilo, dibenzotiazepinilo, dibenzisoquinolinilo, tetraazaadamantilo, tiatetraazaadamantilo, oxauracilo, oxazinilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, oxazolinilo, oxazolono, azaindolilo, azolonilo, tiazolinilo, tiazolonilo, tiazolidinilo, tiazano, pirimidonilo, tiopirimidonilo, tiamorfolinilo, azlactonilo, naftindazolilo, naftindolilo, naftotiazolilo, naftotioxolilo, naftoxindolilo, naftotriazolilo, naftopiranilo, oxabicycloheptilo, azabenzimidazolilo, azabicycloheptilo, azabicyclooctilo, azabicyclononilo, azabicyclononilo, tetrahydrofurilo, tetrahydropiranilo, tetrahydropironilo, tetrahydroquinoleinilo, tetrahydrotienilo y dióxido del mismo, dióxido de dihidrotienilo, dioxindolilo, dioxinilo, dioxenilo, dioxazinilo, tioxanilo, tioxolilo, tiourazolilo, tiotriazolilo, tiopiranilo, tiopironilo, cumarinilo, quinoleinilo, oxiquinoleinilo, quinuclidinilo, xantínilo, dihidropiranilo, benzodihydrofurilo, benzotiopironilo, benzotiopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, benzotriazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, fenotioxinilo, fenotiazolilo, fenotienilo (benzotiofuranilo), fenopironilo, fenoxazolilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahydropiridinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, triazolilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, furilo, dihydrofurilo, furilo, hidantoinilo, dioxolanilo, dioxolilo, ditiainilo, ditiinilo, tienilo, indolilo, indazolilo, benzofutilo, quinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, xantenilo, purinilo, benzotienilo, naftotienilo, tiantrenilo, piranilo, pironilo, benzopironilo, isobenzofuranilo, cromenilo, fenoxatiinilo, indolizínilo, quinolizínilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, pteridinilo, carbolinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, benzimidazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, uridinilo, timidinilo, citidinilo, azirínilo, aziridinilo, diazirínilo, diaziridinilo, oxiranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, tiiranilo, azetilo, dihydroazetilo, azetidínilo, oxetilo, oxetanilo, oxetanonilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, tietilo, tietanilo, diazabicyclooctilo, diazetilo, diaziridinonilo,

diaziridintionilo, cromanilo, cromanonilo, tiocromanilo, tiocromanonilo, tiocromenilo, benzofuranilo, benzisotiazolilo, benzocarbazolilo, benzocromonilo, benzisoalloxazinilo, benzocumarinilo, tiocumarinilo, fenometoxazinilo, fenoparoxazinilo, phentriazinilo, tiodiazinilo, tiodiazolilo, indoxilo, tioindoxilo, benzodiazinilo (por ejemplo, ftalazinilo), ftalidilo, ftalimidinilo, ftalazonilo, aloxazinilo, dibenzopironilo (es decir, xantonilo), xantionilo, isatilo, isopirazolilo, isopirazolonilo, urazolilo, urazinilo, uretinilo, uretidinilo, succinilo, succinimido, bencilsultimilo, bencilsultamilo y similares, incluyendo todas las posibles formas isoméricas de los mismos, en los que cada átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar además independientemente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₇ (que opcionalmente contiene una o más funciones o radicales seleccionados del grupo que consiste en carbonilo (oxo), alcohol (hidroxilo), éter (alcoxi), acetal, amino, imino, oximino, alquiloximino, aminoácido, ciano, éster de ácido carboxílico o amida, nitro, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, alquilamino C₁₋₇, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, heterocíclico-alquilamino sustituido, heterocíclico amino, heterocíclico-arilamino sustituido, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfonilo, sulfonamido y halógeno), alquenilo C₃₋₇, alquinilo C₂₋₇, haloalquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo, alquilarilo, alquilacilo, arilacilo, hidroxilo, amino, alquilamino C₁₋₇, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, alquinilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, heterocíclico-alquilamino sustituido, heterocíclico amino, heterocíclico-arilamino sustituido, hidrazino, alquilhidrazino, fenilhidrazino, sulfhidrilo, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, oxiheterocíclico, heterocíclico-alquilo sustituido, tioalquilo C₁₋₇, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tioheterocíclico, arilalquilitio, heterocíclico-alquilitio sustituido, formilo, hidroxilamino, ciano, ácido carboxílico o ésteres o tioésteres o amidas del mismo; ácido tricarboxílico o ésteres o tioésteres o amidas del mismo; dependiendo del número de insaturaciones en el anillo de 3 a 10 átomos, los radicales heterocíclicos pueden subdividirse en radicales heteroaromáticos (o "heteroarilo") y radicales heterocíclicos no aromáticos; cuando un heteroátomo de dicho radical heterocíclico no aromático es nitrógeno, este último puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo y alquilarilo. Tal como se usa en el presente documento respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, los términos "alcoxi C₁₋₇", "cicloalcoxi C₃₋₁₀", "ariloxi", "arilalquilo", "oxiheterocíclico", "tioalquilo C₁₋₇", "tiocicloalquilo C₃₋₁₀", "arilitio", "arilalquilitio" y "tioheterocíclico" se refieren a sustituyentes en los que un átomo de carbono de un alquilo C₁₋₇, respectivamente un radical cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo o heterocíclico (cada uno de ellos tal como se define en el presente documento) está unido a un átomo de oxígeno o a un átomo de azufre divalente por medio de un enlace sencillo tal como, aunque sin quedar limitados a los mismos, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isopentoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tiobutilo, tiopentilo, tiociclopropilo, tiociclobutilo, tiociclopentilo, tiofenilo, feniloxi, benciloxi, mercaptobencilo, cresoxi y similares.

Tal como se usa en el presente documento respecto a un átomo sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, el término "halógeno" o "halo" significa cualquiera átomo seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se usa en el presente documento respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, el término "haloalquilo C₁₋₇" significa un radical alquilo C₁₋₇ (tal como se ha definido antes) en el que uno o más átomos de hidrógeno están independientemente reemplazados por uno o más halógeno (preferiblemente flúor, cloro o bromo), tal como, aunque sin quedar limitados a los mismos, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, octafluoropentilo, dodecafluoroheptilo, diclorometilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, los términos "alquenilo C₂₋₇" designan un radical monovalente hidrocarbonado acíclico lineal o ramificado que tiene uno o más insaturaciones etilénicas y que tiene de 2 a 7 átomos de carbono tal como, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-hexenilo, 2-hexenilo, 2-heptenilo, 1,3-butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, heptatrienilo y similares, incluyendo todos los isómeros posibles de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, el término "cicloalquenilo C₃₋₁₀" significa un radical monovalente hidrocarbonado monocíclico mono- o poliinsaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono tal como, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo y similares, o un radical monovalente hidrocarbonado policíclico C₇₋₁₀ mono- o poliinsaturado que tiene de 7 a 10 átomos de carbono tal como dicitopentadienilo, fencheno (incluyendo todos los isómeros del mismo, tal como α -pinolenilo), biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dienilo, ciclofencheno y similares.

Tal como se usa en el presente documento respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, el término "alquinilo C₂₋₇" define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificados que contienen uno o más triples enlaces y opcionalmente al menos un doble enlace y que tienen de 2 a 7 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 1-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 3-hexinilo, 2-hexinilo, 1-penten-4-inilo, 3-penten-1-inilo, 1,3-hexadien-1-inilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, los términos "arilalquilo", "arilalquenilo" y "heterocíclico-alquilo sustituido" se refieren a un radical monovalente

hidrocarbonado alifático saturado o etilénicamente insaturado (preferiblemente un radical alquilo C₁₋₇ o alqueno C₂₋₇ tal como se ha definido antes) sobre el cual ya está unido un radical arilo o heterocíclico (tal como se define antes) a través de un átomo de carbono, y en el que dicho radical alifático y/o dicho radical arilo o heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, amino, hidroxilo, sulfhidrilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, trifluorometilo y nitro, tal como, aunque sin quedar limitados a los mismos bencilo, 4-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-fluorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 2,6-diclorobencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 4-terc-butilbencilo, fenilpropilo, 1-naftilmetilo, feniletilo, 1-amino-2-feniletilo, 1-amino-2-[4-hidroxifenilo]etilo, 1-amino-2-[indol-2-il]etilo, estirilo, piridilmetilo (incluyendo todos los isómeros del mismo), piridiletilo, 2-(2-piridil)isopropilo, oxazolilbutilo, 2-tienilmetilo, pirroliletilo, morfoliniletilo, imidazol-1-il-etilo, benzodioxolilmetilo y 2-furilmetilo.

Tal como se usa en el presente documento respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, los términos “alquilario” y “alquil-heterocíclico sustituido” se refieren a un radical arilo o, respectivamente heterocíclico (tal como se define antes) sobre el cual están unidos uno o más radicales monovalentes hidrocarbonados alifáticos saturados o insaturados, preferiblemente uno o más radicales alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇ o cicloalquilo C₃₋₁₀ como se definen antes tales como, aunque sin quedar limitados a los mismos, o-toluido, m-toluido, p-toluido, 2,3-xilido, 2,4-xilido, 3,4-xilido, o-cumenilo, m-cumenilo, p-cumenilo, o-cimenilo, m-cimenilo, p-cimenilo, mesitilo, terc-butilfenilo, lutidinilo (es decir, dimetilpiridilo), 2-metilaziridinilo, metilbencimidazolilo, metilbenzofuranilo, metilbenzotiazolilo, metilbenzotriazolilo, metilbenzoxazolilo y metilbenzoselenazolilo.

Tal como se usa en el presente documento respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, el término “alcoxiarilo” se refiere a un radical arilo (tal como se define antes) sobre el cual está(n) unido(s) uno o más radicales alcoxi C₁₋₇ como los definidos antes, preferiblemente uno o más radicales metoxi, tales como, aunque sin quedar limitados a los mismos, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, metoxinaftilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, los términos “alquilamino”, “cicloalquilamino”, “alquenilamino”, “cicloalquenilamino”, “arilamino”, “arilalquilamino”, “heterocíclico-alquilamino sustituido”, “heterocíclico-arilamino sustituido”, “heterocíclico amino”, “hidroxialquilamino”, “mercaptoalquilamino” y “alquinilamino” significan que respectivamente uno (así amino monosustituido) o incluso dos (así amino disustituido) radicales alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₇, cicloalqueno C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo, heterocíclico-alquilo sustituido, heterocíclico-arilo sustituido, heterocíclico (con tal que en este caso el átomo de nitrógeno esté unido a un átomo de carbono del anillo heterocíclico), mono- o polihidroxialquilo C₁₋₇, mono- o polimercaptoalquilo C₁₋₇ o alquinilo C₂₋₇ (cada uno de ellos como se define en el presente documento, respectivamente, e incluyendo la presencia de sustituyentes opcionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, amino, hidroxilo, sulfhidrilo, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, trifluorometilo y nitro) está(n) unido/s a un átomo de nitrógeno a través de un enlace sencillo tal como, aunque sin quedar limitados a los mismos, anilino, 2-bromoanilino, 4-bromoanilino, 2-cloroanilino, 3-cloroanilino, 4-cloroanilino, 3-cloro-4-metoxianilino, 5-cloro-2-metoxianilino, 2,3-dimetilanilino, 2,4-dimetilanilino, 2,5-dimetilanilino, 2,6-dimetilanilino, 3,4-dimetilanilino, 2-fluoroanilino, 3-fluoroanilino, 4-fluoroanilino, 3-fluoro-2-metoxianilino, 3-fluoro-4-metoxianilino, 2-fluoro-4-metilanilino, 2-fluoro-5-metilanilino, 3-fluoro-2-metilanilino, 3-fluoro-4-metilanilino, 4-fluoro-2-metilanilino, 5-fluoro-2-metilanilino, 2-yodoanilino, 3-yodoanilino, 4-yodoanilino, 2-metoxi-5-metilanilino, 4-metoxi-2-metilanilino, 5-metoxi-2-metilanilino, 2-etoxianilino, 3-etoxianilino, 4-etoxianilino, bencilamino, 2-metoxibencilamino, 3-metoxibencilamino, 4-metoxibencilamino, 2-fluorobencilamino, 3-fluorobencilamino, 4-fluorobencilamino, 2-clorobencilamino, 3-clorobencilamino, 4-clorobencilamino, 2-aminobencilamino, difenilmetilamino, α-naftilamino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, propenilamino, n-butilamino, terc-butilamino, dibutilamino, 1,2-diaminopropilo, 1,3-diaminopropilo, 1,4-diaminobutilo, 1,5-diaminopentilo, 1,6-diaminohexilo, morfolinometilamino, 4-morfolinoanilino, hidroximetilamino, β-hidroxietilamino y etinilamino; esta definición también incluye radicales amino disustituidos mixtos en los que el átomo de nitrógeno está unido a dos de tales radicales que pertenecen a subgrupos diferentes de radicales, por ejemplo, un radical alquilo y un radical alqueno, o a dos radicales diferentes en el mismo subgrupo de radicales, por ejemplo, metiletilamino; entre radicales amino disustituidos, los radicales amino sustituidos de forma simétrica son más fácilmente accesibles y así normalmente preferidos desde el punto de vista de facilidad de la preparación.

Tal como se usa en el presente documento respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, los términos “(tio)ácido carboxílico-éster”, “(tio)ácido carboxílico tioéster” y “(tio)ácido carboxílico amida” se refieren a radicales en los que el grupo carboxilo o tiocarboxilo está unido al residuo hidrocarbonilo de un alcohol, un tiol, un poliol, un fenol, un tiofenol, una amina primaria o secundaria, una poliamina, un amino-alcohol o amoníaco, estando dicho residuo hidrocarbilo seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, alquilario, alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, cicloalquenilamino, arilamino, arilalquilamino, heterocíclico-alquilamino sustituido, heterocíclico amino, heterocíclico-arilamino sustituido, hidroxialquilamino, mercapto-alquilamino o alquinilamino (tal como se define antes, respectivamente). Tal como se usa en el presente documento respecto a un radical sustituyente, y a no ser que se indique de otro modo, el término “aminoácido” se refiere a un radical derivado de una molécula que tiene la fórmula química H₂N-CHR-COOH₁ en la que R es el grupo lateral de átomos que caracteriza el tipo de aminoácido; dicha molécula puede ser uno de los 20 aminoácidos de origen natural o cualquiera de los aminoácidos de origen no natural similares.

Tal como se usa en el presente documento, y a no ser que se indique de otro modo, el término “estereoisómero” se refiere a todas las posibles diferentes forma isoméricas así como conformacionales que pueden poseer los compuestos de fórmula I, en particular, todas las posibles formas isoméricas estereoquímicas y conformacionales, todos los diastereómeros, enantiómeros y/o conformeros de la estructura molecular básica. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas, las cuales están todas incluidas en el ámbito de la presente invención.

Tal como se usa en el presente documento, y a no ser que se indique de otro modo, el término “enantiómero” significa cada forma ópticamente activa individual de un compuesto de la invención, que tiene una pureza óptica o exceso enantiomérico (determinado por procedimientos convencionales en la técnica) de al menos un 80 % (es decir, al menos un 90 % de un enantiómero y como máximo un 10 % del otro enantiómero), preferiblemente al menos un 90 % y más preferiblemente al menos un 98%.

Tal como se usa en el presente documento, y a no ser que se indique de otro modo, el término “solvato” incluye cualquier combinación que pueda formarse por un derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina de la presente invención con un disolvente inorgánico (por ejemplo, hidratos) o disolvente orgánico, tal como, pero sin quedar limitados a los mismos, alcoholes, cetonas, ésteres, éteres, nitrilos y similares.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplos

General

Para todas las reacciones, se usaron disolventes de calidad analítica. Todas las reacciones sensibles a la humedad se llevaron a cabo en material de laboratorio de vidrio seco en horno (135 °C). Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se registraron con un Bruker Advance 300 (RMN de ^1H : 300 MHz, RMN de ^{13}C : 75 MHz), usando tetrametilsilano como patrón interno para los espectros de RMN de ^1H y DMSO- d_6 (39,5 ppm) o CDCl_3 (77,2 ppm) para los espectros de RMN de ^{13}C . Las abreviaturas usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete, s a = señal ancha. Las constantes de acoplamiento se expresan en Hertz. Los espectros de masa se obtienen con un espectrómetro de masas Finnigan LCQ advantage Max (trampa de iones) de Thermo Finnigan, San Jose, CA, EEUU. Las medidas de masa exactas se llevan a cabo en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo con cuadrupolo (Q-tof-2, Micromass, Manchester, Reino Unido) equipado con una interfaz convencional de electropulverización-ionización (IEP). Las muestras se infundieron en *i*-PrOH/ H_2O (1:1) a 3 $\mu\text{l}/\text{min}$. Los puntos de fusión se determinan en un aparato Barnstead IA 9200 y están sin corregir. Para la TLC se usaron hojas de aluminio prevestidas (gel de sílice Fluka /placas de TLC, 254 nm). La cromatografía en columna se llevó a cabo en gel de sílice ICN 63-200, 60 Å.

Ejemplo 1: Síntesis de 2-(4-fluorobenzamido)malonato de dietilo

A una solución de hidrocloreuro de aminomalonato de dietilo (5,0 g, 23,6 mmol) en piridina (7,64 ml, 94,5 mmol) y dimetilformamida (60 ml) se añadió cloruro de *p*-fluorobenzoilo (4,19 ml, 35,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de eliminar los disolventes, el residuo se volvió a disolver en diclorometano, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar los disolventes, el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (4,9 g, 70 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 9,37 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, NH), 7,96-8,01 (m, 2H, PhH), 7,33 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 5,30 (d, J = 7,5 Hz, 1 H, CH), 4,12-4,28 (m, 4H, CH_2), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 6H, CH_3) ppm.

EMAR: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FNO}_5$ 298,1091, encontrado 298,1092.

Ejemplo 2: Síntesis de 2-(2-(4-fluorofenil)acetamido)malonato de dietilo

A una solución de ácido 4-fluorofenilacético (4,5 g, 29,3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (4,35 g, 32,2 mmol) en diclorometano (140 ml) se añadió dicitlohexilcarbodiimida (6,65 g, 32,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución resultante se enfrió hasta 0 °C, y luego se añadió una solución de hidrocloreuro de aminomalonato de dietilo (6,2 g, 29,3 mmol) en piridina (4,5 ml, 29,3 mmol) y DMF (10 ml). Se dejó aumentar la temperatura hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución al 5% de NaHCO_3 . La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar los disolventes, el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (8,5 g, 93 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,26-7,29 (m, 2H, PhH), 7,05 (t, J = 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H, NH), 5,12 (d, J = 6,9 Hz, 1H, CH), 4,16-4,32 (m, 4H, CH_2), 3,61 (s, 2H, CH_2Ph), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 6H, CH_3) ppm.

EMAR: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FNO}_5$ 312,1247, encontrado 312,1247.

Ejemplo 3: Síntesis de 2-(3-(4-fluorofenil)propanamido)malonato de dimetilo

Este compuesto se sintetizó a partir de aminomalonato de dimetilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 2 usando ácido 4-fluorofenilpropiónico. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (53 %).

- 5 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,13-7,18 (m, 2H, PhH), 6,96 (t, J= 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,50 (d, J= 6,7 Hz, 1H, NH), 5,19 (d, J= 6,7 Hz, 1H, CH), 3,80 (s, 6H, CH₃), 2,95 (t, J= 7,4 Hz, 2H, CH₂), 2,58 (t, J= 7,4 Hz, 2H, CH₂) ppm.

EMAR: calculado para C₁₄H₁₇FNO₅ 298,10908, encontrado 298,10827.

Ejemplo 4: Síntesis de 2-(3-(4-fluorofenoxi)propanamido)malonato de dimetilo

- 10 Este compuesto se sintetizó a partir de aminomalonato de dimetilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 2 usando ácido 3-(4-fluorofenoxi)propiónico. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (80 %).

- 15 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,01 (s ancha, 1H, NH), 6,96 (t, J= 9,1 Hz, 2H, PhH), 6,86-6,91 (m, 2H, PhH), 5,22 (d, J= 6,8 Hz, 1 H, CH), 4,23 (t, J= 5,9 Hz, 2H, OCH₂), 3,82 (s, 6H, CH₃), 2,76 (t, J= 5,9 Hz, 2H, CH₂) ppm.

EMAR: calculado para C₁₄H₁₇FNO₆ 314,10399, encontrado 314,10315.

Ejemplo 5: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxi pirimidin-5-il)-4-fluorobenzamida

- 20 Se añadieron hidrocloreto de guanidina (1,35 g, 14,1 mmol) y 2-(4-fluorobenzamido)malonato de dietilo (Ejemplo 1, 3,0 g, 10,1 mmol) a una solución de sodio (0,46 g, 20,2 mmol) en etanol (50 ml). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El producto sólido se separó por filtración y se lavó con etanol. El producto se disolvió en un volumen mínimo de agua y se acidificó hasta pH 4-5 con HCl 5M. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (1,41 g, 53 %).

- 25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 10,62 (s, 2H, OH), 8,81 (s, 1H, NH), 7,96-8,01 (m, 2H, PhH), 7,28 (t, J= 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,63 (s, 2H, NH₂) ppm.

EMAR: calculado para C₁₁H₁₀FN₄O₃ 265,07369, encontrado 265,07148.

Ejemplo 6: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxi pirimidin-5-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida

Este compuesto se sintetizó a partir del Ejemplo 2 (rendimiento del 77%) usando un procedimiento similar al de la preparación del Ejemplo 5.

- 30 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 10,61 (s, 2H, OH), 8,57 (s, 1H, NH), 7,32-7,36 (m, 2H, PhH), 7,10 (t, J= 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,57 (s, 2H, NH₂), 3,50 (s, 2H, CH₂) ppm.

EMAR: calculado para C₁₂H₁₂FN₄O₃ 279,08934, encontrado 279,08846.

Ejemplo 7: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxi pirimidin-5-il)-3-(4-fluorofenil)propanamida

- 35 Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 3 con un rendimiento del 76%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 5.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 10,67 (s, 2H, OH), 8,41 (s, 1H, NH), 7,26-7,31 (m, 2H, PhH), 7,07 (t, J= 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,61 (s, 2H, NH₂), 2,82 (t, J= 7,2 Hz, 2H, CH₂), 2,50 (t, J= 7,2 Hz, 2H, CH₂) ppm.

EMAR: calculado para C₁₃H₁₄FN₄O₃ 293,10499, encontrado 293,10424

Ejemplo 8: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxi pirimidin-5-il)-3-(4-fluorofenoxi)propanamida

- 40 Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 4 con un rendimiento del 34%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 5.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 10,65 (s, 2H, OH), 8,51 (s, 1H, NH), 7,10 (t, J= 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,90-6,97 (m, 2H, PhH), 6,55 (s, 2H, NH₂), 4,15 (t, J= 6,2 Hz, 2H, OCH₂), 2,66 (t, J= 6,2 Hz, 2H, CH₂) ppm.

EM 307 [M-H]

Ejemplos 9-10: [ELIMINADOS]**Ejemplo 11: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol**

5 Una solución de *N*-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-4-fluorobenzamida (Ejemplo 5, 1,3 g, 4,92 mmol) y pentasulfuro de fósforo (2,19 g, 9,84 mmol) en piridina seca (25 ml) se llevó a reflujo durante 6 horas. Los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 30:1), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (1,28 g, 93 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 12,51 (s, 1 H, SH), 7,96-8,01 (m, 2H, PhH), 7,38 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H, PhH), 7,10 (s, 2H, NH₂) ppm.

EMAR: calculado para C₁₁H₈FN₄S₂ 279,0174, encontrado 279,0165.

10 Ejemplo 12: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluorobencil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 6 con un rendimiento del 76%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 11.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 12,40 (s, 1H, SH), 7,37-7,42 (m, 2H, PhH), 7,19 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,98 (s, 2H, NH₂), 4,29 (s, 2H, CH₂) ppm.

15 EMAR: calculado para C₁₂H₁₀FN₄S₂ 293,03309, encontrado 293,03260.

Ejemplo 13: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluorofenetil)-tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 7 con un rendimiento del 76%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 11.

20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 12,39 (s, 1H, SH), 7,31-7,36 (m, 2H, PhH), 7,11 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,96 (s, 2H, NH₂), 3,23 (t, *J* = 7,4, 2H, CH₂), 3,03 (t, *J* = 7,4, 2H, CH₂) ppm. EMAR: calculado para C₁₃H₁₂FN₄S₂ 307,04874, encontrado 307,04792.

Ejemplos 14-15: [ELIMINADOS]**Ejemplo 16: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(metiltio)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina**

25 A una solución de 5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol (1,2 g, 4,31 mmol) y trietilamina (1,50 ml, 10,8 mmol) en DMSO (25 ml) se añadió yodometano (0,54 ml, 8,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h bajo N₂ a 25 °C. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 80:1), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (0,76 g, 60 %).

30 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,98-8,03 (m, 2H, PhH), 7,39 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H, PhH), 7,09 (s, 2H, NH₂), 2,59 (s, 3H, CH₃) ppm.

EMAR: calculado para C₁₂H₁₀FN₄S₂ 293,0331, encontrado 293,0328.

Ejemplo 17: Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-7-(metiltio)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

35 Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 12 con un rendimiento del 87%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 16.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,27-7,32 (m, 2H, PhH), 7,03 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H, PhH), 5,02 (s, 2H, NH₂), 4,31 (s, 2H, CH₂), 2,61 (s, 3H, CH₃) ppm.

EMAR: calculado para C₁₃H₁₂FN₄S₂ 307,0487, encontrado 307,0482.

Ejemplo 18: Síntesis de 2-(4-fluorofenetil)-7-metiltio-tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

40 Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 13 con un rendimiento del 61%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 16.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,16-7,21 (m, 2H, PhH), 6,97 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H, PhH), 5,30 (s, 2H, NH₂), 3,30 (t, *J* = 8,3, 2H, CH₂), 3,11 (t, *J* = 8,3, 2H, CH₂) ppm.

EMAR: calculado para C₁₄H₁₄FN₄S₂ 321,06439, encontrado 321,06362.

45

Ejemplo 19: Síntesis de 2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Se llevó a reflujo durante 6 horas una solución de *N*-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-(4-fluorofenoxi)propanamida (2,5 g, 8,11 mmol) y pentasulfuro de fósforo (3,60 g, 16,2 mmol) en piridina seca (40 ml). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó. El 5-amino-2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol bruto (2,0 g, 6,20 mmol) se volvió a disolver en DMSO (30 ml). Se añadieron trietilamina (0,85 ml, 6,12 mmol) y yodometano (0,31 ml, 4,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (0,45 g, 15 % en las 2 etapas).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 6,96 (t, *J* = 9,1 Hz, 2H, PhH), 6,34-6,88 (m, 2H, PhH), 5,19 (s, 2H, NH₂), 4,31 (t, *J* = 6,2, 2H, CH₂), 3,48 (t, *J* = 6,2, 2H, CH₂) ppm.

EMAR: calculado para C₁₄H₁₄FN₄OS₂ 337,0593, encontrado 337,05827.

Ejemplo 20: [ELIMINADO]**Ejemplo 21: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-metilsulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina**

A una solución de 2-(4-fluorofenil)-7-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (0,30 g, 1,03 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió *m*CPBA (70 %, 0,44 g, 2,57 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, después de lo cual, la temperatura de reacción se incrementó de forma gradual desde 0 °C hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (0,31 g, 93 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 8,11-8,16 (m, 2H, PhH), 7,12 (s, 2H, NH₂), 7,44 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H, PhH), 3,58 (s, 3H, CH₃) ppm.

EMAR: calculado para C₁₂H₁₀FN₄O₂S₂ 325,02292, encontrado 325,02221.

Ejemplo 22: Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-7-metilsulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 17 con un rendimiento del 71%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 21.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,58 (s, 2H, NH₂), 7,43-7,48 (m, 2H, PhH), 7,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, PhH), 4,47 (s, 2H, CH₂), 3,51 (s, 3H, CH₃) ppm.

EMAR: calculado para C₁₃H₁₂FN₄O₂S₂ 339,03857, encontrado 339,03804.

Ejemplo 23: Síntesis de 2-(4-fluorofenetil)-7-metilsulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 18 con un rendimiento del 35%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 21.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,17-7,22 (m, 2H, PhH), 6,98 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H, PhH), 5,43 (s, 2H, NH₂), 3,43 (s, 3H, CH₃), 3,41 (t, *J* = 7,9, 2H, CH₂), 3,17 (t, *J* = 7,9, 2H, CH₂) ppm. EMAR: calculado para C₁₄H₁₄FN₄O₂S₂ 353,05422, encontrado 353,05363.

Ejemplo 24: Síntesis de 2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-7-metilsulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 19 con un rendimiento del 28%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 21.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,57 (s, 2H, NH₂), 7,13 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,98-7,03 (m, 2H, PhH), 4,39 (t, *J* = 5,9, 2H, CH₂), 3,55 (t, *J* = 5,9, 2H, CH₂), 3,49 (s, 3H, CH₃) ppm.

EMAR: calculado para C₁₄H₁₄FN₄O₃S₂ 369,04913, encontrado 369,04842.

Ejemplo 25: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

A una solución de 2-(4-fluorofenil)-7-metilsulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (0,40 g, 1,23 mmol) y trietilamina (0,26 ml, 1,85 mmol) en dioxano (6 ml) se añadió piperazina (0,16 g, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 horas. Después de enfriar, se eliminaron los volátiles a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 15:1), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (0,27 g, 67 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 9,09 (t, J = 9,2 Hz, 1H, NH), 7,98-8,03 (m, 2H, PhH), 7,37 (t, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,58 (s, 2H, NH₂), 4,45 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 3,26 (s ancha, 4H, NH(CH₂)₂) ppm.

EMAR: calculado para C₁₅H₁₆FN₆S 331,11412, encontrado 331,11290.

Ejemplo 26: Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 5 Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 22 con un rendimiento del 50%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 25.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,36-7,41 (m, 2H, PhH), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,26 (s, 2H, NH₂), 4,27 (s, 2H, CH₂), 4,14 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 2,85 (t, J = 4,7 Hz, 4H, NH(CH₂)₂) ppm.

EMAR: calculado para C₁₆H₁₈FN₆S 345,12977, encontrado 345,12883.

10 Ejemplo 27: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 23 con un rendimiento del 76%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 25.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,26-7,31 (m, 2H, PhH), 7,08 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,19 (s, 2H, NH₂), 3,95 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 3,23 (t, J = 7,4, 2H, CH₂), 3,02 (t, J = 7,4, 2H, CH₂), 2,74 (s ancha, 4H, NH(CH₂)₂) ppm.

- 15 EMAR: calculado para C₁₇H₂₀FN₆S 359,14542, encontrado 359,14456.

Ejemplo 28: Síntesis de 7-(benciltio)-2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 20 A una solución de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol (50 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (63 μ l, 0,45 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió bromuro de bencilo (43 μ l, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo N₂ a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (40 mg, 60 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,95-7,98 (m, 2H, PhH), 7,44 (d, J = 6,6 Hz, 2H, PhH), 7,28-7,35 (m, 3H, PhH), 7,15 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 5,09 (s, 2H, NH₂), 4,53 (s, 2H, CH₂) ppm.

- 25 EMAR: calculado para C₁₈H₁₄FN₄S₂ 369,06439, encontrado 369,06332.

Ejemplo 29: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(2-metoxietoxi)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 30 A una solución de Na (2,0 mg, 0,07 mmol) en 2-metoxietanol (1 ml) se añadió 2-(4-fluorofenil)-7-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (40 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 20 horas. Después de enfriar, la mezcla se neutralizó con HCl 1 N y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se extrajo con acetato de etilo, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (35 mg, 80 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,98-8,02 (m, 2H, PhH), 7,14 (t, J = 8,5 Hz, 2H, PhH), 5,02 (s, 2H, NH₂), 4,70 (t, J = 5,0 Hz, 2H, OCH₂), 3,85 (t, J = 5,0 Hz, 2H, CH₂OCH₃), 3,46 (s, 3H, CH₃) ppm.

- 35 EMAR: calculado para C₁₄H₁₄FN₄O₂S 321,0821, encontrado 321,0812.

Ejemplo 30: Síntesis de 7-etoxi-2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 29 usando etanol. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano 1:10) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (67 %).

- 40 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,97-8,02 (m, 2H, PhH), 7,14 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 5,04 (s, 2H, NH₂), 4,61 (q, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 1,51 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₃) ppm.

EMAR: calculado para C₁₃H₁₂FN₄OS 291,0716, encontrado 291,0717.

Ejemplo 31: Síntesis de 7-etoxi-2-(4-fluorobencil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 45 Este compuesto se sintetizó a partir del Ejemplo 17 con un rendimiento del 36%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 29.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,26-7,31 (m, 2H, PhH), 7,02 (t, J = 9,0 Hz, 2H, PhH), 4,95 (s, 2H, NH₂),

4,58 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH₂), 4,32 (s, 2H, CH₂), 1,50 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH₃) ppm.

EMAR: calculado para C₁₄H₁₄FN₄OS 305,08723, encontrado 305,08635.

Ejemplo 32: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-N-7-(3-metoxipropil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5,7-diamina

5 A una solución de 2-(4-fluorofenil)-7-metilsulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (32 μ l, 0,23 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió 3-metoxipropilamina (21 μ l, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 horas. Después de enfriar, se eliminaron los volátiles a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 70:1), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (32 mg, 62 %).

10 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,89-7,94 (m, 2H, PhH), 7,13 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H, PhH), 6,37 (s ancha, 1 H, NH), 4,84 (s, 2H, NH₂), 3,68 (q, $J = 6,3$, 2H, NCH₂), 3,56 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H, OCH₂), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 1,97 (quint, $J = 6,3$, 2H, CH₂) ppm.

EMAR: calculado para C₁₅H₁₇FN₅OS 334,1138, encontrado 334,1121.

Ejemplo 33: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

15 Este compuesto se sintetizó a partir del Ejemplo 21 usando morfolina, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 32. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (77 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,86-7,90 (m, 2H, PhH), 7,14 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H, PhH), 4,77 (s, 2H, NH₂), 4,35 (s ancha, 4H, O(CH₂)₂), 3,85 (t, $J = 3,9$ Hz, 4H, N(CH₂)₂) ppm.

EMAR: calculado para C₁₅H₁₅FN₅OS 332,0981, encontrado 332,0975.

20 Ejemplo 34: Síntesis de 2-(4-fluorobencil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir del Ejemplo 22 con un rendimiento del 67%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 32.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,24-7,28 (m, 2H, PhH), 7,02 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H, PhH), 4,69 (s, 2H, NH₂), 4,27 (s ancha, 4H, O(CH₂)₂), 4,21 (s, 2H, CH₂), 3,80 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H, N(CH₂)₂) ppm.

25 EMAR: calculado para C₁₆H₁₇FN₅OS 346,1138, encontrado 346,1125.

Ejemplo 35: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(4-*m*-tolilpiperazin-1-il)-tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 32, usando 1-*m*-tolilpiperazina. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 40:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (60 %).

30 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,89-7,93 (m, 2H, PhH), 7,12-7,22 (m, 4H, PhH, H tolilo), 6,72-6,82 (m, 3H, H tolilo), 4,77 (s, 2H, NH₂), 4,51 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 3,33 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H, N(CH₂)₂), 2,34 (s, 3H, CH₃) ppm.

EMAR: calculado para C₂₂H₂₂FN₆S 421,16107, encontrado 421,15992.

Ejemplo 36: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(4-(tiазol-2-il)piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

35 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 32, usando 1-(tiазol-2-il)piperazina. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1), proporcionando el compuesto del epígrafe puro como un sólido blanco (43 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,87-7,92 (m, 2H, PhH), 7,24 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, H tiазolilo), 7,15 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H, PhH), 6,63 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, H tiазolilo), 4,81 (s, 2H, NH₂), 4,50 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 3,66 (t, $J = 5,3$ Hz, 4H, N(CH₂)₂) ppm.

40 EMAR: calculado para C₁₈H₁₇FN₇S₂ 414,09709, encontrado 414,09592.

Ejemplo 37: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(4-pentilpiperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó usando un procedimiento similar al de la preparación del Ejemplo 32, usando 1-pentilpiperazina. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (40 %).

45 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,86-7,91 (m, 2H, PhH), 7,14 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H, PhH), 4,77 (s, 2H, NH₂), 4,38 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 2,61 (s ancha, 4H, pentilo N(CH₂)₂), 2,41 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2,00

(s ancha, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,56 (quint, *J*= 6,7 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,28-1,34 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0,91 (t, *J*= 6,5 Hz, 3H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

EMAR: calculado para C₂₀H₂₆FN₆S 401,19237, encontrado 401,19102.

5 Ejemplo 38: Síntesis de 2-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 32, usando 1-morfolino-2-(piperazin-1-il)etanona. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 60:1), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (48 %).

10 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,85-7,89 (m, 2H, PhH), 7,13 (t, *J*= 8,4 Hz, 2H, PhH), 4,75 (s, 2H, NH₂), 4,37 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 3,71 (s ancha, 4H, H morfolinilo), 3,66 (s ancha, 4H, H morfolinilo), 3,25 (s, 2H, CH₂), 2,67 (t, *J*= 4,9 Hz, 4H, CH₂N(CH₂)₂) ppm.

EMAR: calculado para C₂₁H₂₅FN₇O₂S 458,17745, encontrado 458,17603.

Ejemplo 39: Síntesis de 7-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

15 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 32, usando 1-bencilpiperazina. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 60:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (81 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,84-7,88 (m, 2H, PhH), 7,26-7,37 (m, 5H, PhH), 7,12 (t, *J*= 8,4 Hz, 2H, PhH), 4,73 (s, 2H, NH₂), 4,36 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 3,57 (s, 2H, CH₂), 2,59 (t, *J*= 4,7 Hz, 4H, CH₂N(CH₂)₂) ppm.

EMAR: calculado para C₂₂H₂₂FN₆S 421,16107, encontrado 421,15986.

20 Ejemplo 40: Síntesis de bencil-4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato

25 A una solución de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,15 mmol) y piridina (18 µl, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) se añadió cloroformiato de bencilo (24 µl, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes, el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (54 mg, 77 %).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,85-7,89 (m, 2H, PhH), 7,40-7,35 (m, 5H, PhH), 7,13 (t, *J*= 8,6 Hz, 2H, PhH), 5,19 (s, 2H, CH₂), 4,82 (s, 2H, NH₂), 4,34 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 3,66 (s ancha, 4H, CON(CH₂)₂) ppm.

EMAR: calculado para C₂₃H₂₂FN₆O₂S 465,15090, encontrado 465,15005.

30 Ejemplo 41: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-7-(4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

35 A una solución de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,15 mmol) y piridina (18 µl, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (21 µl, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes, el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 80:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (32 mg, 45 %).

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,94-7,98 (m, 2H, PhH), 7,64-7,79 (m, 5H, PhH), 7,35 (t, *J*= 8,6 Hz, 2H, PhH), 6,48 (s, 2H, NH₂), 4,35 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 3,06 (s ancha, 4H, S-N(CH₂)₂) ppm.

EMAR: calculado para C₂₁H₂₀FN₆O₂S₂ 471,10732, encontrado 471,10694.

40 Ejemplo 42: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazin-1-carboxamida

45 A una solución de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) se añadió isocianato de *p*-tolilo (21 µl, 0,17 mmol) en DMF (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a vacío, el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (31 mg, 44 %).

50 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,86-7,91 (m, 2H, PhH), 7,26 (d, *J*=1,6 Hz, 2H, H tolilo), 7,10-7,23 (m, 4H, PhH, H tolilo), 6,34 (s, 1H, NH), 4,81 (s, 2H, NH₂), 4,42 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 3,28 (t, *J*= 5,3 Hz, 4H, CON(CH₂)₂), 2,31 (s, 3H, CH₃) ppm.

EMAR: calculado para $C_{23}H_{23}FN_7OS$ 464,1669, encontrado 464,1671.

Ejemplo 43: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida

5 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 42, usando isocianato de *m*-tolilo con un rendimiento del 57%.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,86-7,91 (m, 2H, PhH), 7,25 (s, 1 H, H tolilo), 7,12-7,22 (m, 4H, PhH, H tolilo), 6,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H tolilo), 6,41 (s, 1H, NH), 4,84 (s, 2H, NH_2), 4,42 (s ancha, 4H, $N(CH_2)_2$), 3,68 (t, J = 5,3 Hz, 4H, $CON(CH_2)_2$), 2,33 (s, 3H, CH_3) ppm.

EMAR: calculado para $C_{23}H_{23}FN_7OS$ 464,1669, encontrado 464,1673.

10 **Ejemplo 44: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida**

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 26 con un rendimiento del 72%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 42.

15 RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,06-7,29 (m, 5H, PhH, H tolilo), 7,04 (d, J = 4,7 Hz, 2H, PhH), 6,89 (d, J = 6,2 Hz, 1 H, H tolilo), 6,30 (s, 1 H, NH), 4,71 (s, 2H, NH_2), 4,34 (s ancha, 4H, $N(CH_2)_2$), 4,23 (s, 2H, CH_2), 3,61-3,65 (m, 4H, $CON(CH_2)_2$), 2,34 (s, 3H, CH_3) ppm.

EMAR: calculado para $C_{24}H_{25}FN_7OS$ 478,1825, encontrado 478,1823.

Ejemplo 45: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

20 A una solución de 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (40 mg, 0,12 mmol) y piridina (15 μ l, 0,18 mmol) en DMF (1 ml) se añadió cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (27 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar los disolventes, el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ 100:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (32 mg, 53 %).

25 RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,86-7,91 (m, 2H, PhH), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H tolilo), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 2H, PhH), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H tolilo), 4,81 (s, 2H, NH_2), 4,75 (s, 2H, CH_2), 4,32 (s ancha, 4H, $N(CH_2)_2$), 3,75 (quint, J = 5,0 Hz, 4H, $CON(CH_2)_2$) ppm.

EMAR: calculado para $C_{23}H_{21}ClFN_6O_2S$ 499,1119, encontrado 499,1130.

30 **Ejemplo 46: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona**

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 26 con un rendimiento del 31%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 45.

35 RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,23-7,28 (m, 4H, PhH), 7,02 (t, J = 8,7 Hz, 2H, PhH), 6,92 (d, J = 9,1 Hz, 2H, PhH), 4,74 (s, 2H, OCH_2), 4,71 (s, 2H, NH_2), 4,23-4,28 (s ancha, 4H, $N(CH_2)_2$), 4,22 (s, 2H, CH_2), 3,67-3,75 (m, 4H, $CON(CH_2)_2$) ppm.

EMAR: calculado para $C_{24}H_{23}ClFN_6O_2S$ 513,12758, encontrado 513,12732.

Ejemplo 47: [ELIMINADO]

40 **Ejemplo 48: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona**

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 24 con un rendimiento del 72%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 47.

45 RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,25 (d, J = 5,3 Hz, 2H, PhH), 6,83-7,00 (m, 6H, PhH), 4,72 (s, 2H, CH_2), 4,31 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH_2), 4,23 (s ancha, 4H, NCH_2), 3,71 (s ancha, 2H, $CONCH_2$), 3,65 (s ancha, 2H, $CONCH_2$), 3,40 (t, J = 6,2, 2H, CH_2) ppm.

EMAR: calculado para $C_{25}H_{25}ClFN_6O_3S$ 543,13814, encontrado 543,13690.

Ejemplo 49: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

A una solución de 2-(4-fluorofenetil)-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (30 μ l, 0,21 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió 2-(4-clorofenoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (51 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 horas. Después de enfriar, se eliminaron los volátiles a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 70:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (64 mg, 85 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,26 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,13-7,18 (m, 2H, PhH), 6,68 (d, J = 8,9, 2H, PhH), 6,93 (t, J = 9,1 Hz, 2H, PhH), 4,73 (s ancha, 4H, NH_2 , OCH_2), 4,23 (s ancha, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,71 (s ancha, 2H, CONCH_2), 3,70 (s ancha, 2H, CONCH_2), 3,23 (t, J = 7,0, 2H, CH_2), 3,07 (t, J = 7,0, 2H, CH_2) ppm.

EMAR: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClFN}_6\text{O}_2\text{S}$ 527,14323, encontrado 527,14215.

Ejemplo 50: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

A una solución de 2-(4-fluorofenetil)-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (40 mg, 0,11 mmol) y ácido 4-metoxifenoxiacético (30 mg, 0,17 mmol) en DMF (2 ml) se añadió TBUT tetrafluoroborato de (*N,N,N',N'*-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio, 54 mg, 0,17 mmol), seguido de DIPEA (29 μ l, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (40 mg, 69 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,27-7,32 (m, 2H, PhH), 7,09 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,84-6,91 (m, 4H, PhH), 6,31 (s ancha, 2H, NH_2), 4,79 (s, 2H, CH_2), 4,22 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,10 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,69 (s, 3H, CH_3), 3,56 (s ancha, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$), 3,25 (t, J = 7,4, 2H, CH_2), 3,04 (t, J = 7,4, 2H, CH_2) ppm.

EMAR: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}$ 523,19276, encontrado 523,19218.

Ejemplo 51: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 27 usando ácido 4-fluorofenoxiacético con un rendimiento del 56%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,27-7,32 (m, 2H, PhH), 7,12 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,09 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 6,94-6,98 (m, 2H, PhH), 6,31 (s ancha, 2H, NH_2), 4,87 (s, 2H, CH_2), 4,23 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,10 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,56 (s ancha, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$), 3,25 (t, J = 7,3, 2H, CH_2), 3,05 (t, J = 7,3, 2H, CH_2) ppm.

EMAR: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 511,17278, encontrado 511,17170.

Ejemplo 52: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 27 usando ácido 4-bromofenoxiacético con un rendimiento del 47%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,44 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,27-7,32 (m, 2H, PhH), 7,09 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,31 (s ancha, 2H, NH_2), 4,91 (s, 2H, CH_2), 4,24 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,10 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,55 (s ancha, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$), 3,25 (t, J = 7,4, 2H, CH_2), 3,04 (t, J = 7,4, 2H, CH_2) ppm.

Ejemplo 53: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 27 usando ácido 3-metilfenoxiacético con un rendimiento del 44%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,28-7,32 (m, 2H, PhH), 7,16 (t, J = 7,7 Hz, 1H, PhH), 7,09 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,73-6,78 (m, 3H, PhH), 6,31 (s ancha, 2H, NH_2), 4,84 (s, 2H, CH_2), 4,24 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,10 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,57 (s ancha, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$), 3,25 (t, J = 7,4, 2H, CH_2), 3,05 (t, J = 7,4, 2H, CH_2), 2,27 (s, 3H, CH_3) ppm.

EMAR: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ 507,19785, encontrado 507,19725.

Ejemplo 54: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(2,4-diclorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 27 usando ácido 2,4-diclorofenoxiacético con un rendimiento del 43%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,58 (d, J 2,6 Hz, 1H, PhH), 7,28-7,37 (m, 3H, PhH), 7,07-7,12 (m, 3H, PhH), 6,32 (s ancha, 2H, NH_2), 5,07 (s, 2H, CH_2), 4,25 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,11 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,56 (s ancha, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$), 3,25 (t, J = 7,5, 2H, CH_2), 3,04 (t, J = 7,5, 2H, CH_2) ppm.

EMAR: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ 561,10425, encontrado 561,10335.

10 **Ejemplo 55: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenoxi)propan-1-ona**

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 27 usando ácido 3-(4-fluorofenoxi)propiónico con un rendimiento del 43%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

- 15 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,27-7,33 (m, 2H, PhH), 7,06-7,14 (m, 4H, PhH), 6,92-6,97 (m, 2H, PhH), 6,30 (s ancha, 2H, NH_2), 4,19 (t, J = 5,8 Hz, 2H, OCH_2), 4,17 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,09 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,59 (s ancha, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$), 3,25 (t, J = 7,4, 2H, CH_2), 3,05 (t, J = 7,4, 2H, CH_2), 2,86 (t, J = 5,8, 2H, CH_2) ppm.

Ejemplos 56-57: [ELIMINADOS]**Ejemplo 58: Síntesis de 4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo**

- 20 A una solución de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,30 g, 0,16 mmol) y trietilamina (0,34 ml, 2,42 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadió cloruro de *p*-clorofenoxiacetilo (0,36 mg, 1,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar los disolventes, el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 80:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (0,57g, 100 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,25 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 4,68 (s, 2H, CH_2), 3,57 (s ancha, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$), 3,41 (s ancha, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$), 1,46 (s, 3H, CH_3) ppm.

- 25 EMAR: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_4$ 355,14246, encontrado 355,14167.

Ejemplo 59: Síntesis de 4-(*m*-tolilcarbamoil)piperazin-1-carboxilato de etilo

- 30 A una solución de piperazin-1-carboxilato de etilo (1,0 g, 6,32 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió isocianato de *m*-tolilo (0,90 mg, 6,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de eliminar los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (1,6 g, 87 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,18 (s, 1H, PhH), 7,10-7,15 (m, 2H, PhH), 6,83 (d, J = 6,4 Hz, 1H, PhH), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3,42 (s ancha, 8H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,27 (s, 3H, CH_3), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H, OCH_2CH_3) ppm.

- 35 EM 289,7 [M-H]

Ejemplo 60: Síntesis de 2-(4-clorofenoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona

- 40 Una suspensión de 4-(2-(4-clorofenoxi)acetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 58, 0,58 g, 0,16 mmol) en diclorometano (8 ml) se trató gota a gota a temperatura ambiente con TFA hasta que se disolvió el sólido completamente. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se evaporaron hasta sequedad, se diluyeron con agua y el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (0,30 g, 72 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 9,02 (s, 1H, NH), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 4,90 (s, 2H, CH_2), 3,65 (s ancha, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2)_2$), 3,18 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,10 (s ancha, 2H, NCH_2) ppm.

EMAR: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 255,09003, encontrado 255,08913.

45 **Ejemplo 61: Síntesis de *N*-*m*-tolilpiperazin-1-carboxamida**

Una suspensión de 4-(*m*-tolilcarbamoil)piperazin-1-carboxilato de etilo (Ejemplo 59, 1,5 g, 5,15 mmol) en diclorometano (25 ml) se trató gota a gota a temperatura ambiente con yodotrimetilsilano (1,6 ml, 11,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se evaporaron hasta sequedad, se diluyeron con metanol y el sólido se separó por filtración. El sólido se lavó con metanol y

diclorometano y se secó a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (1,1 g, 100 %).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 8,62 (s, 1H, NH), 7,29 (s, 1H, PhH), 7,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H, PhH), 7,13 (t, J = 7,3 Hz, 1H, PhH), 6,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H PhH), 3,65 (s ancha, 4H, CON(CH₂)), 3,17 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 2,26 (s, 3H, CH₃) ppm.

5 EM 227,8 [M-H]

Ejemplo 62: Síntesis de 2-(1-(4-fluorofenil)etil)-7-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

10 A una solución de 2-(4-fluorobencil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (0,4 g, 1,31 mmol) y NaOH 2N (0,65 ml, 1,31 mmol) en DMSO (7 ml) se añadió yodometano (81 μ l, 1,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 5:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (0,29 g, 69 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,31 (s ancha, 2H, PhH), 7,02 (s ancha, 2H, PhH), 5,16 (s, 2H, NH₂), 4,47 (s ancha, 1H, CH), 2,58 (s, 3H, CH₃), 1,76 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CHCH₃) ppm.

15 EMAR: calculado para C₁₄H₁₄FN₄S₂ 321,06439, encontrado 321,06377.

Ejemplo 63: Síntesis de 2-(1-(4-fluorofenil)-2-fenilet)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62, usando bromuro de bencilo. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 5:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (67 %).

20 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,13-7,25 (m, 5H, PhH), 7,07 (d, J = 6,8 Hz, 2H, PhH), 6,96 (t, J = 8,5 Hz, 2H, PhH), 5,05 (s, 2H, NH₂), 4,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H, CH), 3,74 (dd, J = 13,8, 7,8 Hz, 1H, H bencilo), 3,30 (dd, J = 13,8, 7,8 Hz, 1H, H bencilo), 2,59 (s, 3H, CH₃) ppm.

EMAR: calculado para C₂₀H₁₈FN₄S₂ 397,09569, encontrado 397,09495.

Ejemplo 64: Síntesis de 2-(1-(4-fluorofenil)etil)-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

25 Este compuesto se sintetizó a partir del Ejemplo 62 de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (77 %).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,35-7,30 (m, 2H, PhH), 7,05 (t, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 5,49 (s, 2H, NH₂), 4,54 (q, J = 7,1, 1H, CH), 3,49 (s, 3H, CH₃), 1,83 (d, J = 7,1 Hz, 3H, CHCH₃) ppm.

30 EMAR: calculado para C₁₄H₁₄FN₄O₂S₂ 353,05422, encontrado 353,05356.

Ejemplo 65: Síntesis de 2-(1-(4-fluorofenil)-2-fenilet)-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir del Ejemplo 63 de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 21. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (85 %).

35 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,59 (s, 2H, NH₂), 7,44-7,49 (m, 2H, PhH), 7,11-7,24 (m, 7H, PhH), 4,96 (t, J = 7,8 Hz, 1H, CH), 3,67 (dd, J = 13,8, 7,8 Hz, 1H, H bencilo), 3,53 (s, 3H, CH₃), 3,35 (dd, J = 13,8, 7,8 Hz, 1H, H bencilo) ppm.

EMAR: calculado para C₂₀H₁₈FN₄O₂S₂ 429,08552, encontrado 429,08481.

Ejemplo 66: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

40 A una solución de 2-(1-(4-fluorofenil)etil)-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,14 mmol) y trietilamina (30 μ l, 0,21 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió 2-(4-clorofenoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (51 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminaron los volátiles a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 70:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (50 mg, 67 %).

45 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,29-7,25 (m, 4H, PhH), 7,02 (t, J = 8,1 Hz, 2H, PhH), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 4,74 (s, 4H, OCH₂, NH₂), 4,33 (q, J = 7,3 Hz, 1H, CH), 4,27 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 3,71 (s ancha, 4H, CON(CH₂)₂), 1,73 (d, J = 7,3 Hz, 3H, CHCH₃) ppm.

EMAR: calculado para $C_{25}H_{25}ClFN_6O_2S$ 527,14323, encontrado 527,14230.

Ejemplo 67: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

- 5 Este compuesto se sintetizó a partir del Ejemplo 65 de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 66. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ 70:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (60 mg, 83 %).

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,17-7,28 (m, 7H, PhH), 6,91-7,05 (m, 6H, PhH), 4,74 (s, 2H, OCH_2), 4,70 (s, 2H, NH_2), 4,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H, CH), 4,24 (s ancha, 4H, $N(CH_2)_2$), 3,72 (s ancha, 2H, $CONCH_2$), 3,66 (s ancha, 2H, $CONCH_2$), 3,62 (dd, J = 13,8, 7,7 Hz, 1H, H bencilo), 3,26 (dd, J = 13,8, 7,8 Hz, 1H, H bencilo) ppm.

- 10 EMAR: calculado para $C_{31}H_{29}ClFN_6O_2S$ 603,17453, encontrado 603,17371.

Ejemplo 68: Síntesis de 4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)etil)tiazol[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida

- 15 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 66, usando N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ 50:1) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (76 %).

RMN de 1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 8,50 (s, 1H, NH), 7,38-7,43 (m, 2H, PhH), 7,32 (s, 1H, PhH), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H, PhH), 7,18 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H, PhH), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H, PhH), 6,33 (s, 2H, NH_2), 4,51 (q, J = 7,1 Hz, 1H, CH), 4,22 (s ancha, 4H, $N(CH_2)_2$), 3,57 (s ancha, 4H, $CON(CH_2)_2$), 2,25 (s, 3H, CH_3), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3H, $CHCH_3$) ppm.

- 20 **Ejemplos 69-73: [ELIMINADOS]**

Ejemplos 74 - 76: Síntesis de análogos de 2-(acilamino)malonato de dietilo

Procedimiento general

- 25 A una solución de hidrocloreto de 2-aminomalonato de dietilo (4,23 g, 20 mmol) en piridina (50 ml) se añadió un cloruro de ácido (20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se recogió, se lavó con agua y se secó sobre P_2O_5 , proporcionando el compuesto del epígrafe.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 74: Síntesis de 2-(ciclopropanocarboxamido)malonato de dietilo

Este compuesto se sintetizó con un 91 % de rendimiento, usando cloruro de ciclopropanocarbonilo.

- 30 EM m/z (%): 244 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 75: Síntesis de 2-(2-metoxiacetamido)malonato de dietilo

Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de 2-metoxiacetilo con un 97 % de rendimiento.

EM m/z (%): 248 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 76: Síntesis de 2-hexanamidomalonato de dietilo

- 35 Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de hexanoilo con un 95 % de rendimiento.

EM m/z (%): 274 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplos 77 - 79: Síntesis de análogos de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(acilamino)pirimidina

Procedimiento general

- 40 Se añadió sodio (0,58 g, 25 mmol) a etanol absoluto (50 ml). Después de disolverse completamente el sodio, se añadieron 2-(acilamino)malonato de dietilo (2,43 g, 10 mmol) e hidrocloreto de guanidina (1,20 g, 12,5 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, y se lavó con etanol. El precipitado se disolvió a continuación en una pequeña cantidad de agua y se neutralizó hasta pH = 3-4 con ácido acético. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó sobre P_2O_5 , proporcionando los compuestos del epígrafe.

- 45 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 77: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(ciclopropanamido)pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(ciclopropanocarboxamido)malonato de dietilo con un 91 % de rendimiento.

EM m/z (%): 209 ($[M-H]^-$, 100)

Ejemplo 78: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(2-metoxiacetamido)pirimidina

- 5 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(2-metoxiacetamido)malonato de dietilo con un 65 % de rendimiento.

EM m/z (%): 213 ($[M-H]^-$, 100)

Ejemplo 79: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-hexanamidopirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-hexanamidomalonato de dietilo (2,73 g, 10 mmol) con 83 % de rendimiento.

- 10 EM m/z (%): 239 ($[M-H]^-$, 100)

Ejemplos 80 - 86: Síntesis de análogos de 2-amino-5-acilamino-4,6-dihidroxipirimidina**Procedimiento general**

- 15 A una solución enfriada en hielo de 2,5-diaminopirimidin-4,6-diol (1,78 g, 10 mmol) en NaOH 1N (25 ml), se añadió lentamente un cloruro de ácido apropiado (10 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl hasta pH 5. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P_2O_5 , proporcionando el compuesto del epígrafe.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento general:

Ejemplo 80: Síntesis de 2-amino-5-ciclohexanocarboxamido-4,6-dihidroxipirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de ciclohexano carbonilo con un 87 % de rendimiento.

- 20 EM m/z (%): 253 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 81: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-nicotinamidopirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo con un 81 % de rendimiento.

EM m/z (%): 248 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 82: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(3-fenilpropanamido)pirimidina

- 25 Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de 3-fenilpropanoilo con un 96 % de rendimiento.

EM m/z (%): 275 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 83: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(4-clorofenilacetamido)pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de 4-clorofenilacetilo proporcionando el compuesto del epígrafe con un 95 % de rendimiento.

- 30 EM m/z (%): 295 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 84: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(3,4-diclorobenzamido)pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de 3,4-diclorobenzoilo proporcionando el compuesto del epígrafe con un 89 % de rendimiento.

EM m/z (%): 315 ($[M+H]^+$, 100)

- 35 **Ejemplo 85: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(3-metoxibenzamido)pirimidina**

Este compuesto se sintetizó a partir de cloruro de 3-metoxibenzoilo, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 94 % de rendimiento.

EM m/z (%): 277 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 86: Síntesis de 2-amino-4, 6-dihidroxipirimidin-5-ilcarbamato de etilo

- 40 Este compuesto se sintetizó a partir de cloroformiato de etilo proporcionando el compuesto del epígrafe con un 89 %

de rendimiento.

Ejemplos 87 - 88: Síntesis de análogos de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(acilamino)pirimidina

Procedimiento general

5 Una suspensión de ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico (973 mg, 6,0 mmol) en SOCl_2 (5 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se volvió a disolver en dioxano (5 ml) y se añadió a una solución en agitación de 2,5-diamino-4,6-dihidroxipirimidina (893 mg, 5,0 mmol) en NaOH 1N (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó y se calentó hasta temperatura ambiente en 1 h. Después de neutralizar con hidrócloruro 1N hasta pH = 5, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P_2O_5 , proporcionando el compuesto del epígrafe.

10 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 87: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(1-fenilciclopropanocarboxamido)pirimidina

Este compuesto se sintetizó usando ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 87 % de rendimiento.

EM m/z (%): 285 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100)

15 Ejemplo 88: Síntesis de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxamido)pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico proporcionando el compuesto del epígrafe con un 84 % de rendimiento.

EM m/z (%): 321 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)

Ejemplos 89 - 98: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

20 Procedimiento general

Una suspensión del análogo de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(acilamino)pirimidina apropiado (630 mg, 3 mmol) y P_2S_5 (1,33 g, 6 mmol) en piridina (15 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se volvió a suspender en 20 ml de agua. Se añadió carbonato de sodio (1,27 g, 9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua, proporcionando el compuesto del epígrafe bruto que se usó sin posterior purificación (450 mg, 67%). Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento.

25 Ejemplo 89: Síntesis de 5-amino-2-ciclopropiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(acilamino)pirimidina con un 67 % de rendimiento.

EM m/z (%): 223 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100)

30 Ejemplo 90: Síntesis de 5-amino-2-(2-feniletil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(3-fenilpropanamido)pirimidina (550 mg, 2,0 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe (530 mg, 92%).

EM m/z (%): 289 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)

Ejemplo 91: Síntesis de 5-amino-2-(3-piridinil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

35 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(3-nicotinamido)pirimidina (494 mg, 2,0 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe (260 mg, 50%).

EM m/z (%): 262 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)

Ejemplo 92: Síntesis de 5-amino-2-(ciclohexil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

40 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-ciclohexanocarboxamidopirimidina (504 mg, 2,0 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe (400 mg, 75%).

EM m/z (%): 267 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)

Ejemplo 93: Síntesis de 5-amino-2-(4-clorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(4-clorofenilacetamido)pirimidina (589 mg, 2,0 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe (500 mg, 81%).

EM m/z (%): 309 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 94: Síntesis de 5-amino-2-(4-clorofenil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(4-clorobenzamido)pirimidina (560 mg, 2,0 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe (450 mg, 76%).

5 EM m/z (%): 295 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 95: Síntesis de 5-amino-2-(3-metoxifenil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(4-metoxibenzamido)pirimidina (1,10 g, 4,0 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe (1,0 g, 86%).

EM m/z (%): 291 ($[M+H]^+$, 100)

10 **Ejemplo 96: Síntesis de 5-amino-2-(3,4-diclorofenil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol**

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(3,4-diclorobenzamido)pirimidina (1,26 g, 4,0 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe (1,1 g, 83%).

EM m/z (%): 329 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 97: Síntesis de 5-amino-2-(1-fenilciclopropil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(1-fenilciclopropanocarboxamido)pirimidina (1,15 g, 4,0 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe (1,1 g, 92%).

EM m/z (%): 301 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 98: Síntesis de 5-amino-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(1-fenilciclopropanocarboxamido)pirimidina (1,28 g, 4,0 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe (1,1 g, 82%).

EM m/z (%): 335 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplos 99 - 105: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituida-7-metiltio-thiazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

25 A una suspensión de un 5-amino-2-sustituido-thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol apropiado (340 mg, 1,5 mmol) en NaOH 1N (10 ml), se añadió MeI (112 μ l, 1,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción de 1/50), proporcionando los compuestos del epígrafe puros.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

30 **Ejemplo 99: Síntesis de 5-amino-2-ciclopropil-7-metiltio-thiazolo[5,4-d]pirimidina**

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-ciclopropil-thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol con un 92 % de rendimiento.

EM m/z (%): 239 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 100: Síntesis de 5-amino-2-(2-feniletil)-7-metiltiothiazolo[5,4-d]pirimidina

35 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(2-feniletil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol (288 mg, 1,0 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (190 mg, 63%).

EM m/z (%): 303 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 101: Síntesis de 5-amino-2-ciclohexil-7-metiltiothiazolo[5,4-d]pirimidina

40 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-ciclohexilthiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol (133 mg, 0,5 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (80 mg, 57%).

EM m/z (%): 281 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 102: Síntesis de 5-amino-2-(3-piridinil)-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(3-piridinil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol (261 mg, 1,0 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (150 mg, 54%).

EM m/z (%): 276 ($[M+H]^+$, 100)

5 Ejemplo 103: Síntesis de 5-amino-2-(4-clorobencil)-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(4-clorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol (308 mg, 1,0 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (100 mg, 31%).

EM m/z (%): 323 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 104: Síntesis de 5-amino-2-(3-metoxifenil)-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina

- 10 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(3-metoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol (290 mg, 1,0 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (250 mg, 82 %).

EM m/z (%): 305 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 105: Síntesis de 5-amino-2-(4-clorofenil)-7-(metiltio)tiazolo[5,4-d]pirimidina

- 15 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol (443 mg, 1,5 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (380 mg, 82%).

EM m/z (%): 309 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 106: Síntesis de 5-amino-2-ciclopropil-7-metilsulfoniltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina

- 20 A una suspensión enfriada en hielo de 5-amino-2-ciclopropil-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina (120 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió *m*CPBA (1250 mg, 1,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, siendo la fase móvil una mezcla de acetona y diclorometano (en una proporción de 1/30), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (81 mg, 60%).

EM m/z (%): 271 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 107: Síntesis de 5-amino-2-ciclopropil-7-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidina

- 25 Una mezcla de 5-amino-2-ciclopropil-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidina (54 mg, 0,2 mmol) y K_2CO_3 (69 mg, 0,5 mmol) en dioxano (10 ml) y metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción de 1/60), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (40 mg, 90%).

- 30 EM m/z (%): 223 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 108: Síntesis de 5-amino-2-ciclopropil-7-N-piperazino-tiazolo[5,4-d]pirimidina

- 35 A una solución de 5-amino-2-ciclopropil-7-(metilsulfonil)tiazolo[5,4-d]pirimidina (54 mg, 0,2 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió piperazina (86 mg, 1,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Los disolventes se evaporaron a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción de 1/5), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (50 mg, 91%).

EM m/z (%): 277 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplos 109 - 111: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituida-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina**Procedimiento general**

- 40 Una mezcla de un análogo de 5-amino-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol (4,0 mmol) y piperazina (1,72 g, 20 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS, 5 ml) y piridina (20 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción de 1/5), proporcionando los compuestos del epígrafe puros.

- 45 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 109: Síntesis de 5-amino-2-(3,4-diclorofenil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(3,4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol con un 51 % de rendimiento.

EM m/z (%): 381 ($[M+H]^+$, 100)

5 Ejemplo 110: Síntesis de 5-amino-2-(1-fenilciclopropil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol (600 mg, 2,0 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (450 mg, 64%).

EM m/z (%): 353 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 111: Síntesis de 5-amino-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina

- 10 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol (1,34 g, 4,0 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (1,1 g, 71%).

EM m/z (%): 387 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 112: Síntesis de 5-amino-2-metiltio-7-oxo-tiazolo[5,4-d]pirimidina

- 15 Una suspensión de 2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-ilcarbamato de etilo (0,43 g, 2,0 mmol) y P_2S_5 (1,33 g, 6 mmol) en piridina (20 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se suspendió en agua (20 ml). Se añadió carbonato de sodio (1,27 g, 9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó hasta pH = 5-6, el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El producto bruto se disolvió en NaOH 1N (20 ml) y se añadió Mel (120 μ l, 2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción de 1/50), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (210 mg, 49%).

EM m/z (%): 215 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 113: Síntesis de 5-amino-7-N-piperazino-2-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina

- 25 A una suspensión de 5-amino-7-oxo-2-tiometil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (107 mg, 0,5 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron piperazina (215 mg, 2,5 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP, 290 mg, 0,66 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 120 μ l, 0,79 mmol), respectivamente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción de 1/8), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (130 mg, 82%).

EM m/z (%): 283($[M+H]^+$, 100)

Ejemplos 114 - 117: Síntesis de análogos de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-sustituida-tiazolo[5,4-d]pirimidina**35 Procedimiento general**

- 40 A una solución de un análogo de 5-amino-2-sustituida-7-N-piperazino-tiazolo[5,4-d]pirimidina (260 mg, 1,0 mmol) en dioxano (10 ml), se añadió DIPEA (330 μ l, 2,0 mmol) y cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (246 mg, 1,2 mmol) respectivamente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción de 1/40), proporcionando los compuestos del epígrafe puros.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 114: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina

- 45 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(1-fenilciclopropil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina (35 mg, 0,1 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (49 mg, 92%).

EM m/z (%): 521 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 115: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-7-(*N*-piperazino)-2-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina (113 mg, 0,36 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (120 mg, 75%).

EM m/z (%): 451 ($[M+H]^+$, 100)

5 Ejemplo 116: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(3,4-diclorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(3,4-diclorofenil)-7-(*N*-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina (190 mg, 0,5 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (150 mg, 55%).

10 RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C): δ = 8,13 (s, 1H, ArH), 7,91 (d, $J=8,6$ Hz, 1H, ArH), 7,74 (d, $J=8,6$ Hz, 1H, ArH), 7,32 (d, $J=9,0$ Hz, 2H, ArH), 6,97 (d, $J=9,0$ Hz, 2H, ArH), 4,93 (s, 2H, NH_2), 4,90 (s, 2H, CH_2), 4,42 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,22 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,64 (s ancha, 4H, NCH_2) ppm.

EM m/z (%): 549 ($[M+H]^+$, 98)

Ejemplo 117: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-7-(*N*-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina (39 mg, 0,1 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (50 mg, 89%).

EM m/z (%): 555 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplos 118 - 124: Síntesis de análogos de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-sustituida-tiazolo[5,4-d]pirimidina**20 Procedimiento general**

A una solución de un análogo de 5-amino-7-metiltio-2-sustituida-tiazolo[5,4-d]pirimidina (76 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió *m*CPBA (250 mg, 1,0 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se añadió una solución de piperazina (215 mg, 2,5 mmol) en dioxano (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en dioxano (5 ml). A continuación, se añadió una solución de cloruro de 4-clorofenoxiacetilo en dioxano (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se evaporaron a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción de 1/50), proporcionando el compuesto del epígrafe puro.

30 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 118: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(2-feniletil)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir de 5-amino-7-metiltio-2-(2-feniletil)tiazolo[5,4-d]pirimidina con un 71 % de rendimiento.

EM m/z (%): 509 ($[M+H]^+$, 100)

35 Ejemplo 119: Síntesis de 5-amino-2-ciclopropil-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir de 5-amino-2-ciclopropil-7-*N*-piperazino-tiazolo[5,4-d]pirimidina (15 mg, 0,05 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (20 mg, 83%).

EM m/z (%): 445 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 120: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-ciclohexiltiazolo[5,4-d]pirimidina

40 Este compuesto se preparó a partir de 5-amino-2-ciclohexil-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina (56 mg, 0,2 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (60 mg, 62%).

EM m/z (%): 487 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 121: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina y 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(*N*-oxopiridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina

45 Estos compuestos se prepararon a partir de 5-amino-7-(metiltio)-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina (69 mg, 0,25 mmol), proporcionando los ejemplos 121a y 121b.

Ejemplo 121a: 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 41%)

EM m/z (%): 482 ($[M+H]^+$, 100)

y

5 **Ejemplo 121b: 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(N-oxopiridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidina (20 mg, 17%).**

EM m/z (%): 498 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 122: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenilmetil)tiазolo[5,4-d]pirimidina

10 Este compuesto se preparó a partir de 5-amino-2-(4-clorofenilmetil)-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina (100 mg, 0,31 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (140 mg, 85%).

EM m/z (%): 529 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 123: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidina

15 Este compuesto se preparó a partir de 5-amino-2-(4-clorofenil)-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina (154 mg, 0,5 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (190 mg, 74%).

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C): δ = 7,94(d, J= 9,0 Hz, 2H, ArH), 7,58 (d, J=9,0 Hz, 2H, ArH), 7,34 (d, J= 9,0 Hz, 2H, ArH), 6,99 (d, J= 9,0 Hz, 2H, ArH), 6,55 (s, 2H, NH₂), 4,93 (s, 2H, CH₂), 4,35 (s ancha, 2H, NCH₂), 4,22 (s ancha, 2H, NCH₂), 3,64 (s ancha, 4H, NCH₂) ppm.

20 EM m/z (%): 515 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 124: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(3-metoxifenil)tiазolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se preparó a partir de 5-amino-2-(3-metoxifenil)-7-metiltiotiazolo[5,4-d]pirimidina (152 mg, 0,5 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (120 mg, 47%).

25 RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C): δ = 7,51-7,41 (m, 3H, ArH), 7,32 (d, J=9,0 Hz, 2H, ArH), 7,09 (m, 1 H, ArH), 6,97 (d, J= 9,0 Hz, 2H, ArH), 6,52 (s, 2H, NH₂), 4,93 (s, 2H, CH₂), 4,36 (s ancha, 2H, NCH₂), 4,22 (s ancha, 2H, NCH₂), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,64 (s ancha, 4H, NCH₂) ppm.

EM m/z (%): 511 ($[M+H]^+$, 100)

30 **Ejemplo 125: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-(4-clorofenil)etil)tiазolo[5,4-d]pirimidina**

A una suspensión de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenilmetil)tiазolo[5,4-d]pirimidina (53 mg, 0,1 mmol) en DMF (2 ml) se añadió NaOH 1N (150 μ l, 0,15 mmol) y MeI (7 μ l, 0,11 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción de 1/80), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (40 mg, 74%).

EM m/z (%): 543 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 126: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-metilsulfinil-tiазolo[5,4-d]pirimidina

40 A una suspensión enfriada en hielo de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-metiltio-tiазolo[5,4-d]pirimidina (90 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió mCPBA (125 mg, 0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción de 1/80), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (65 mg, 70%).

45 EM m/z (%): 467 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 127: Síntesis de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-fluorofenilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Una mezcla de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-metilsulfinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (47 mg, 0,1 mmol) y 4-fluoroanilina (95 μ l, 1mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción de 1/80), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (45 mg, 88%).

EM m/z (%): 514 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplos 128-129: Síntesis de análogos de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-(2-ariloxiacetil)-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina**10 Procedimiento general**

A una solución de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,15 mmol) y un derivado del ácido 2-ariloxiacético (0,23 mmol) en DMF (2 ml) se añadió TBTU (0,23 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,23 mmol, 37 μ l). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH_2Cl_2 al 100 % a CH_3OH al 1 % en CH_2Cl_2), proporcionando los compuestos del epígrafe puros que se caracterizaron por sus espectros de masas que se indican a continuación.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

20 Ejemplo 128: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(4-bromofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo a partir de ácido 2-(4-bromofenoxi)acético (43 mg);

EM m/z (%): 543 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 129: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

25 Este compuesto se obtuvo a partir de ácido 2-(3-nitrofenoxi)acético (49 mg).

EM m/z (%): 510 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 130: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-(2-fenoxiacetil)-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

30 A una solución de 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,33 mmol, 55 μ l) seguido de cloruro de fenoxiacetilo (0,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH_2Cl_2 al 100 % a CH_3OH al 0,5 % en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (30 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM m/z (%): 465 ($[M+H]^+$, 100).

35 Ejemplo 131: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

40 A una solución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) y ácido 3-nitrofenoxiacético (0,23 mmol) en DMF (2 ml) se añadió TBTU (0,21 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,21 mmol, 35 μ l). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH_2Cl_2 al 100 % a CH_3OH al 0,5 % en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (41 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM m/z (%): 538 ($[M+H]^+$, 100).

45 Ejemplo 132: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenil)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

50 A una solución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) y ácido 4-clorofenilacético (0,21 mmol) en DMF (2 ml) se añadió TBTU (0,21 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,21 mmol, 35 μ l). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH_2Cl_2 al 100 % a CH_3OH al 1 % en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (44 mg) que se caracterizó por su espectro de

masas: EM m/z (%): 511 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 133: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-*m*-tolilcarbamoil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina

5 A una solución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió 3-metilfenilisocianato (0,15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH_2Cl_2 al 100 % a CH_3OH al 2 % en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (28 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM m/z (%): 492 ($[M+H]^+$, 100).

10 **Ejemplo 134: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-fenoxiacetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina**

15 A una solución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,33 mmol, 55 μ l) seguido de cloruro de fenoxiacetilo (0,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH_2Cl_2 al 100 % a CH_3OH al 2 % en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (34 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM m/z (%): 493 ($[M+H]^+$, 100).

20 **Ejemplo 135: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-(4-clorobenzoil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina**

25 A una solución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,33 mmol, 55 μ l) y cloruro de 4-clorobenzoilo (0,15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH_2Cl_2 al 100 % a CH_3OH al 1 % en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (31 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM m/z (%): 497 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 136: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-(3-fenilpropionil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina

30 A una solución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (80 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,49 mmol, 81 μ l) y cloruro de 3-fenilpropionilo (0,25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH_2Cl_2 al 100 % a CH_3OH al 1 % en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (43 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM m/z (%): 491 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 137: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-fenilmetanosulfonilpiperazin-1-il]-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina

40 A una solución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-piperazin-1-il-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (80 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,49 mmol, 81 μ l) y cloruro de fenilmetanosulfonilo (0,25 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH_2Cl_2 al 100 % a CH_3OH al 1 % en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (13 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM m/z (%): 513 ($[M+H]^+$, 100).

45 **Ejemplo 138: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]homopiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina**

50 A una solución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metanosulfonil-tiazolo[5,4-*d*]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió homopiperazina (1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extrajo, la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano tras lo cual se añadieron diisopropiletilamina (0,28 mmol, 47 μ l) seguida de cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (0,14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH_2Cl_2 al 100 % a CH_3OH al 1 % en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (38 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM m/z (%): 541 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplos 139 - 141: Síntesis de análogos de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[alquil(aril)metilfenilcarbamoil)metil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina**Procedimiento general**

A una solución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metanosulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (100 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,59 mmol, 98 µl) y un derivado de piperazina (0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH₂Cl₂ al 100 % a CH₃OH al 1 % en CH₂Cl₂), proporcionando los compuestos del epígrafe puros que se caracterizaron por sus espectros de masas que se indican a continuación.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 139: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[(metilfenilcarbamoil)-metil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo a partir de *N*-metil-*N*-fenilo-2-piperazin-1-il-acetamida (62 mg). EM *m/z* (%): 506 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 140: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo a partir de 4-tiazol-2-il-piperazina (65 mg).

EM *m/z* (%): 442 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 141: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(fenetilcarbamoil-metil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo a partir de 4-(fenetilcarbamoil-metil)piperazina (84 mg).

EM *m/z* (%): 520 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 142: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-((3-(*R*)-terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

A una solución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metanosulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (150 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,94 mmol, 155 µl) y 3-(*R*)-terc-(butoxicarbonilamino)pirrolidina (0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio y la fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH₂Cl₂ al 100 % a CH₃OH al 1 % en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (168 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM *m/z* (%): 459 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplos 143 - 144: Síntesis de análogos de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(*R*)-acilaminopirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina**Procedimiento general**

A una solución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-((3-(*R*)-terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina (70 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (3 ml) y se añadieron diisopropiletilamina (1,5 mmol, 252 µl) y un cloruro de acilo (0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH₂Cl₂ al 100 % a CH₃OH al 1,5 % en CH₂Cl₂), proporcionando los compuestos del epígrafe puros que se caracterizaron por sus espectros de masas que se indican a continuación.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 143: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(*R*)-[2-(4-clorofenoxi)-acetilamino]pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo a partir de cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (43 mg);

EM *m/z* (%): 527 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 144: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(R)-(4-clorobenzoilamino)-pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo a partir de cloruro de 4-clorobenzoilo (44 mg).

EM m/z (%): 497 ($[M+H]^+$, 100).

5 Ejemplo 145: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-benciloxicarbonilpiperidin-3-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

A una solución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metanosulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió carbonato de potasio (0,42 mmol) y hidrócloruro de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de bencilo (0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH_2Cl_2 al 100 % a CH_3OH al 1 % en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (59 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM m/z (%): 507 ($[M+H]^+$, 100).

15 Ejemplo 146: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-(S)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

A una solución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metanosulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (150 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió diisopropiletilamina (3,0 mmol, 492 μ l) y 3-(S)-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 mmol). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 40 horas, después de lo cual la mezcla se extrajo con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH_2Cl_2 al 100 % a CH_3OH al 1 % en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (81 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM m/z (%): 459 ($[M+H]^+$, 100).

25 Ejemplo 147: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-(4-clorofenoxiacetil)pirrolidin-3-(S)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

A una solución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-3-(S)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina (70 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (3 ml) y se añadieron diisopropiletilamina (1,5 mmol, 252 μ l) y cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH_2Cl_2 al 100 % a CH_3OH al 1,5 % en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (37 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM m/z (%): 527 ($[M+H]^+$, 100).

35 Ejemplo 148: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-benzoilpiperidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

A una solución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-metanosulfonil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,45 mmol, 74 μ l) e hidrócloruro de 4-benzoilpiperidina (0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH_2Cl_2 al 100 % a CH_3OH al 1 % en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (59 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM m/z (%): 462 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 149: Síntesis de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

A una solución de 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-6*H*-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ona (133 mg, 0,46 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DBU (0,69 mmol), BOP (0,59 mmol) y 1-(2-fenoxietil)piperazina (1,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH_2Cl_2 al 100 % a CH_3OH al 2 % en CH_2Cl_2), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (56 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM m/z (%): 479 ($[M+H]^+$, 100).

Ejemplo 150: Síntesis de 5-amino-2-[1-(4-fluorofenil)propil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina

A una solución de 5-amino-2-(4-fluorobencil)-7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidina (100 mg, 0,33 mmol) en DMSO

(1,5 ml) se añadió hidróxido de sodio (2N, 171 μ l) y yoduro de etilo (0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual la mezcla se extrajo con acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró por evaporación a vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (3 ml), se enfrió hasta 0 °C y se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla se extrajo primero con una solución saturada de bicarbonato de sodio, luego con salmuera. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de evaporar los disolventes a vacío, el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano (3 ml) y se añadió piperazina (3,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual la mezcla se extrajo con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El residuo bruto se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas con cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (0,35 mmol) en presencia de diisopropiletilamina (0,72 mmol, 119 μ l). Después de eliminar el disolvente a vacío, la mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH₂Cl₂ al 100 % a CH₃OH al 1,5 % en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (30 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM *m/z* (%): 541 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 151: Síntesis de 5-amino-2-[ciclopentil-(4-fluorofenil)metil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidina

A una solución de 5-amino-2-(4-fluorobencil)-7-metilsulfaniltiazolo[5,4-d]pirimidina (100 mg, 0,33 mmol) en DMSO (1,5 ml) se añadió hidróxido de sodio (2N, 171 μ l) y yoduro de ciclopentilo (0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual la mezcla se extrajo con acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró por evaporación a vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (3 ml), se enfrió hasta 0 °C y se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla se extrajo primero con una solución saturada de bicarbonato de sodio, luego con salmuera. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de evaporar los disolventes a vacío, el residuo se volvió a disolver en diclorometano (3 ml) y se añadió piperazina (3,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual la mezcla se extrajo con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El residuo bruto se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas con cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (0,35 mmol) en presencia de diisopropiletilamina (0,72 mmol, 119 μ l). Después de eliminar el disolvente a vacío, la mezcla bruta se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH₂Cl₂ al 100 % a CH₃OH al 1,5 % en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (47 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM *m/z* (%): 581 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 152: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-tiofen-2-il-propionamida

A una solución de hidrocloreto de 2,5-diaminopirimidin-4,6-diol (1,04 g, 5,8 mmol) en solución de hidróxido de sodio (17,8 mmol) (25 ml de H₂O) se añadió cloruro de 3-tiofen-2-ilpropionilo (6,4 mmol). El último se preparó llevando a reflujo ácido 3-tiofen-2-ilpropiónico (6,4 mmol) en cloruro de tionilo (500 μ l) durante 1 hora, después de lo cual el exceso de cloruro de tionilo se eliminó por evaporación a vacío. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El pH de la suspensión se ajustó a aproximadamente 6 y los sólidos se separaron por filtración. El compuesto del epígrafe (1,25 g) se caracterizó por su espectro de masas: EM *m/z* (%): 515 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 153: Síntesis de 5-amina-7-piperazin-1-il-2-(2-tiofen-2-il-etil)-tiазolo[5,4-d]pirimidina

A una suspensión de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-tiofen-2-il-propionamida (Ejemplo 153, 1 g, 3,6 mmol) en o-xileno (25 ml) se añadió pentasulfuro de fósforo (5,3 mmol, P₄S₁₀). La mezcla de reacción se llevó a reflujo hasta que se consumió todo el material de partida (controlado por TLC), después de lo cual la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó añadiendo carbonato de potasio (32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. El precipitado se separó por filtración y los sólidos se lavaron intensamente con agua y seguidamente se secaron. A continuación, los sólidos se disolvieron en piridina (20 ml) y se añadieron piperazina (17,8 mmol), sulfato de amonio (36 mg), ácido p-toluenosulfónico (36 mg) y 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazano (3,6 ml). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 24 horas, después de lo cual el disolvente se evaporó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH₂Cl₂ al 100 % a 5% CH₃OH en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (656 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM *m/z* (%): 347 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplos 154 - 156: Síntesis de 5-amino-2-(2-tiofen-2-il-etil)-7-(4-acilpiperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

A una solución de 5-amina-7-piperazin-1-il-2-(2-tiofen-2-il-etil)-tiазolo[5,4-d]pirimidina (Ejemplo 154, 50 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió diisopropiletilamina (35 mmol) y un cloruro de acilo (0,17 mmol). La mezcla

de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH₂Cl₂ al 100 % a CH₃OH al 1 % en CH₂Cl₂), proporcionando los compuestos del epígrafe puros que se caracterizaron por sus espectros de masas que se indican a continuación.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 154: Síntesis de 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletíl)-7-(4-[2-(4-cloro-fenoxi)acetil]piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo a partir de cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (31 mg).

EM *m/z* (%): 515 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 155: Síntesis de 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletíl)-7-(4-[2-(4-clorofenil)acetil]piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo a partir de cloruro 4-clorofenilacético (23 mg).

EM *m/z* (%): 499 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 156: Síntesis de 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletíl)-7-(4-(4-clorobenzoil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se obtuvo a partir de cloruro de 4-clorobenzoilo (29 mg).

EM *m/z* (%): 485 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplo 157: Síntesis de 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletíl)-7-(4-*m*-tolilcarbamoil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina

A una solución de 5-amino-7-piperazin-1-il-2-(2-tiofen-2-il-etil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina (50 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió 3-metilfenilisocianato (0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que varía gradualmente desde CH₂Cl₂ al 100 % a CH₃OH al 0,5 % en CH₂Cl₂), proporcionando el compuesto del epígrafe puro (33 mg) que se caracterizó por su espectro de masas: EM *m/z* (%): 480 ([M+H]⁺, 100).

Ejemplos 158-198: [ELIMINADOS]

Ejemplos 199 - 201: Síntesis de análogos de 2-amino-5-acilamino-4,6-dihidroxipirimidina

Procedimiento general

A una solución de 2,5-diamino-4,6-dihidroxipirimidina (1 g, 5,6 mmol) en agua (15 ml) se añadió hidróxido de sodio (17 mmol, 672 mg) y un cloruro de ácido apropiado (6,72 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH = 5. Se formó un precipitado rosa claro, que se separó por filtración proporcionando los compuestos del epígrafe puros, con rendimientos que variaban de 85-95%.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 199: Síntesis de 2-amino-5-benzamido-4,6-dihidroxipirimidina

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general usando cloruro de benzoilo.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 10,82 (s ancha, 2H, 2 x OH), 8,73 (s, 1H, H arom), 7,9 (m, 2H, H arom), 7,45 (m, 3H, H arom), 6,97 (s ancha, 2H, NH₂) ppm.

Ejemplo 200: Síntesis de 2-amino-5-(2-furancarboxamido)-4,6-dihidroxipirimidina

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general usando cloruro de 2-furoilo.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 10,67 (s ancha, 2H, 2 x OH), 8,56 (s, 1 H, H arom), 7,81 (s, 1 H, H arom), 7,16 (s, 1 H, H arom), 6,65 (s ancha, 2H, NH₂) ppm.

Ejemplo 201: Síntesis de 2-amino-5-(4-fluorobenzamido)-4,6-dihidroxipirimidina

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general usando cloruro de 4-fluorobenzoilo.

Ejemplos 202 - 204: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol**Procedimiento general**

5 Una suspensión del análogo de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(acilamino)pirimidina apropiado (4,24 mmol) y P₂S₅ (8,47 mmol, 3,77 g) en piridina (20 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se volvió a suspender en agua (15 ml). Se añadió carbonato de potasio (1,76 g, 13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua, proporcionando el compuesto del epígrafe bruto que se usó sin posterior purificación.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 202: Síntesis de 5-amino-2-fenilo-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-5-benzamido-4,6-dihidroxipirimidina.

Ejemplo 203: Síntesis de 5-amino-2-(2-furil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-5-(2-furancarboxamido)-4,6-dihidroxipirimidina.

Ejemplo 204: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-amino-5-(4-fluorobenzamido)-4,6-dihidroxipirimidina.

15 Ejemplos 205 - 207: Síntesis de análogos de 5-amino-7-N-piperazinil-2-sustituida-tiazolo[5,4-d]pirimidina**Procedimiento general**

20 A una solución de un análogo de 5-amino-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol (3,37 mmol) en piridina (20 ml) se añadió 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS, 6,1 ml) y piperazina (33,7 mmol, 2,9 g). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante una noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en un gradiente que asciende de forma gradual desde 8 % a 9 % de metanol en diclorometano), proporcionando los compuestos del epígrafe como polvos amarillos, con rendimientos que variaron de 40-50 %.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

25 Ejemplo 205: Síntesis de 5-amino-2-fenilo-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-fenilo-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol.

Ejemplo 206: Síntesis de 5-amino-2-(2-furil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(2-furil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol.

Ejemplo 207: Síntesis de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina

30 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol.

Ejemplos 208 - 214: Síntesis de análogos de 5-amino-7-N-(acilpiperazinil)-2-sustituida-tiazolo[5,4-d]pirimidina**Procedimiento general**

35 A una solución de un análogo de 5-amino-7-N-piperazinil-2-sustituida-tiazolo[5,4-d]pirimidina (0,65 mmol) en DMF (10 ml) se añadió diisopropilamina (1,3 mmol, 215 µl), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU, 0,78 mmol, 251 mg) y un ácido carboxílico apropiado (0,78 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se llevó a cabo una extracción (agua/diclorometano) y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que aumenta gradualmente desde 1 % a 1,5 % de metanol en diclorometano), proporcionando los compuestos finales puros con rendimientos que variaron desde 70 a 80 %.

40 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 208: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-fenilo-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 4-metoxifenoxiacético.

45 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 7,91 (m, 2H, H arom), 7,49 (m, 3H, H arom), 6,87 (q, 4H, H arom), 6,51 (s ancha,

2H, NH₂), 4,81 (s, 2H, CH₂), 4,36 (s ancha, 2H, piperazina H), 4,21 (s ancha, 2H, piperazina H), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 3,62 (s ancha, 4H, piperazina H) ppm.

Ejemplo 209: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(furan-2-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona

- 5 Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(2-furil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 4-fluorofenoxiacético.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 7,91 (s, 1H, H arom), 7,10-7,14 (m, 3H, H arom), 6,96-6,98 (m, 2H, H arom), 6,72 (q, 1 H, H arom), 6,52 (s ancha, 2H, NH₂), 4,89 (s, 2H, CH₂), 4,33 (s ancha, 2H, piperazina H), 4,19 (s ancha, 2H, piperazina H), 3,62 (s ancha, 4H, piperazina H) ppm.

10 **Ejemplo 210: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(furan-2-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona**

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(2-furil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 3-metilfenoxiacético.

- 15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 7,89 (s, 1H, H arom), 7,13-7,16 (m, 2H, H arom), 6,72-6,78 (m, 4H, H arom), 6,49 (s ancha, 2H, NH₂), 4,85 (s, 2H, CH₂), 4,32 (s ancha, 2H, piperazina H), 4,18 (s ancha, 2H, piperazina H), 3,63 (s ancha, 4H, piperazina H), 2,27 (s, 3H, CH₃) ppm.

Ejemplo 211: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona

- 20 Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 3-metil-fenoxiacético.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 7,96-8,00 (m, 2H, H arom), 7,36 (t, 2H, H arom), 7,16 (t, 1 H, H arom), 6,76-6,79 (m, 3H, H arom), 6,51 (s ancha, 2H, NH₂), 4,86 (s, 2H, CH₂), 4,35 (s ancha, 2H, piperazina H), 4,22 (s ancha, 2H, piperazina H), 3,65 (s ancha, 4H, piperazina H), 2,28 (s, 3H, CH₃) ppm.

25 **Ejemplo 212: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(2,4-diclorofenoxi)etanona**

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 2,4-dicloro-fenoxiacético.

- 30 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 7,95-8,00 (m, 2H, H arom), 7,58 (d, 2H, H arom), 7,36 (m, 3H, H arom), 7,01 (d, 1H, H arom), 6,52 (s ancha, 2H, NH₂), 5,09 (s, 2H, CH₂), 4,36 (s ancha, 2H, piperazina H), 4,22 (s ancha, 2H, piperazina H), 3,64 (s ancha, 4H, piperazina H) ppm.

Ejemplo 213: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etanona

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 4-cloro-o-tolil-oxiacético.

- 35 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 7,95-8,00 (m, 2H, H arom), 7,33-7,39 (t, 2H, H arom), 7,16-7,23 (m, 2H, H arom), 6,90 (d, 1H, H arom), 6,51 (s ancha, 2H, NH₂), 4,94 (s, 2H, CH₂), 4,35 (s ancha, 2H, piperazina H), 4,22 (s ancha, 2H, piperazina H), 3,64 (s ancha, 4H, piperazina H), 2,20 (s, 3H, CH₃) ppm.

Ejemplo 214: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)etanona

- 40 Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y ácido 3-cloro-fenoxiacético.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ = 7,97 (m, 2H, H arom), 7,36 (m, 3H, H arom), 6,93-6,99 (m, 3H, H arom), 6,51 (s ancha, 2H, H arom), 4,96 (s, 2H, CH₂), 4,36 (s ancha, 2H, piperazina H), 4,23 (s ancha, 2H, piperazina H), 3,64 (s ancha, 4H, piperazina H) ppm.

45 **Ejemplo 215: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-fenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona**

- 50 A una solución de 5-amino-2-fenilo-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina (90 mg, 0,28 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió trietilamina (0,86 mmol, 120 µl) y cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (0,35 mmol, 71 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que

aumenta gradualmente desde 1 % a 2 % de metanol en diclorometano), proporcionando el compuesto del epígrafe puro.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ = 7,92 (m, 2H, H arom), 7,51 (m, 3H, H arom), 7,32-7,35 (m, 2H, H arom), 6,97-7,00 (m, 2H, H arom), 6,51 (s ancha, 2H, H arom), 4,93 (s, 2H, CH_2), 4,38 (s ancha, 2H, piperazina H), 4,22 (s ancha, 2H, piperazina H), 3,64 (s ancha, 4H, piperazina H) ppm.

Ejemplos 216 - 220: Síntesis de análogos de 5-amino-7-N-(carbamoilpiperazinil)-2-sustituida-tiazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

A una solución de un análogo de 5-amino-7-N-piperazinil-2-sustituida-tiazolo[5,4-d]pirimidina (0,61 mmol) en DMF (10 ml) se añadió diisopropilamina (1,2 mmol, 200 μl) y un isocianato apropiado (0,91 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción que aumenta gradualmente desde 1 % a 1,5 % de metanol en diclorometano), proporcionando compuestos finales puros con rendimientos que variaron desde 70 a 80 %.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 216: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazin-1-carboxamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y isocianato de 4-cianofenilo.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ = 9,08 (s, 1H, NH), 7,95-7,99 (m, 2H, H arom), 7,70 (s, 4H, H arom), 7,37 (t, 2H, H arom), 6,51 (s ancha, 2H, NH_2), 4,31 (s ancha, 4H, piperazina H), 3,66 (s ancha, 4H, piperazina H) ppm.

Ejemplo 217: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-carboxamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y isocianato de 2,4-difluorofenilo.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ = 8,40 (s, 1H, NH), 7,97 (m, 2H, H arom), 7,36 (m, 5H, H arom), 7,04 (m, 1 H, H arom), 6,50 (s ancha, 2H, NH_2), 4,30 (s ancha, 4H, piperazina H), 3,62 (s ancha, 4H, piperazina H) ppm.

Ejemplo 218: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-bromofenil)piperazin-1-carboxamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y isocianato de 4-bromofenilo.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ = 8,72 (s, 1H, NH), 7,95-7,98 (m, 2H, H arom), 7,43-7,48 (m, 6H, H arom), 6,49 (s ancha, 2H, NH_2), 4,30 (s ancha, 4H, piperazina H), 3,63 (s ancha, 4H, piperazina H) ppm.

Ejemplo 219: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y isocianato de 2-metoxifenilo.

Ejemplo 220: Síntesis de 4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-amino-2-fenilo-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina y isocianato de 3-metilfenilo.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ = 8,52 (s, 1H, NH), 7,91 (dd, 2H, H arom), 7,50 (m, 3H, H arom), 7,32 (m, 2H, H arom), 7,12 (t, 1H, H arom), 6,76 (d, 1H, H arom), 6,52 (s ancha, 2H, NH_2), 4,30 (s ancha, 4H, piperazina H), 3,62 (s ancha, 4H, piperazina H), 2,26 (s, 3H, CH_3) ppm.

Ejemplo 221: Síntesis de 5-amino-7-(N-piperazin-1-il)-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina

Una mezcla de 5-amino-7-tiol-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina (1,31 g, 5 mmol), piperazina (2,15 g, 25 mmol) y 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazano (HMDS, 5 ml) en piridina (40 ml) se calentó en un horno de microondas (CEM Discover, 150 $^{\circ}\text{C}$, 150 W) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción de 1/3), proporcionando el compuesto del epígrafe puro como un sólido amarillento (0,95 g, 60%).

EM m/z (%): 314 ($[M+H]^+$, 100)

Ejemplo 222: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazin-1-carboxamida

- 5 A una suspensión de 5-amino-7-(piperazin-1-il)-2-(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina (150 mg, 0,48 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió isocianato de 4-tolilo (63 μ l, 0,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción de 1/25), proporcionando el compuesto del epígrafe puro como un sólido amarillento (170 mg, 79 %).

EM m/z (%): 447 ($[M+H]^+$, 100)

10 **Ejemplo 223: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona**

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 27 usando ácido 3-(4-bromofenil)propiónico con un rendimiento del 71 %, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

- 15 RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,42 (d, 2H, PhH), 7,10-7,24 (m, 4H, PhH), 6,96 (t, 2H, PhH), 4,69 (s, 2H, NH_2), 4,17 (s ancha, 4H, $N(CH_2)_2$), 3,71 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,47 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,23 (t, 2H, CH_2), 3,07 (t, 2H, CH_2), 2,97 (t, 2H, CH_2), 2,65 (t, 2H, CH_2) ppm.

Ejemplo 224: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-hidroxifenoxi)etanona

- 20 Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 27 usando ácido 4-hidroxifenoxiacético con un rendimiento del 12%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,13-7,18 (m, 2H, PhH), 6,96 (t, 2H, PhH), 6,75-6,87 (m, 4H, PhH), 4,71 (s, 2H, NH_2), 4,69 (s, 2H, OCH_2), 4,25 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,21 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,70 (s ancha, 4H, $N(CH_2)_2$), 3,23 (t, 2H, CH_2), 3,07 (t, 2H, CH_2) ppm.

25 **Ejemplo 225: Síntesis de 4-(2-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo**

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 27 usando ácido 4-metoxycarbonilfenoxiacético con un rendimiento del 41%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

- 30 RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 8,01 (d, 2H, PhH), 7,13-7,18 (m, 2H, PhH), 7,01 (d, 2H, PhH), 6,96 (t, 2H, PhH), 4,81 (s, 2H, OCH_2), 4,71 (s, 2H, NH_2), 4,25 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,20 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,88 (s, 3H, CH_3), 3,73 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,65 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,23 (t, 2H, CH_2), 3,07 (t, 2H, CH_2) ppm

Ejemplo 226: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 27 usando ácido 4-trifluorometoxifenoxiacético con un rendimiento del 54%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

- 35 RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,13-7,18 (m, 4H, PhH), 6,93-6,99 (m, 4H, PhH), 4,75 (s, 2H, OCH_2), 4,71 (s, 2H, NH_2), 4,26 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,21 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,72 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,65 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,23 (t, 2H, CH_2), 3,07 (t, 2H, CH_2) ppm

Ejemplo 227: Síntesis de 2-(4-acetilfenoxi)-1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona

- 40 Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 27 usando ácido 4-acetilfenoxiacético con un rendimiento del 67%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,97 (d, 2H PhH), 7,13-7,18 (m, 4H, PhH), 6,93-7,04 (m, 4H, PhH), 4,82 (s, 2H, OCH_2), 4,71 (s, 2H, NH_2), 4,25 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,20 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,72 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,65 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,23 (t, 2H, CH_2), 3,07 (t, 2H, CH_2), **2,56 (s, 3H, CH_3) ppm**

45 **Ejemplo 228: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)etanona**

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 27 usando ácido 3-clorofenoxiacético con un rendimiento del 51 %, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,00-7,23 (m, 3H, PhH), 6,93-6,99 (m, 4H, PhH), 6,87 (d, 1 H, PhH), 4,73

(s, 2H, OCH₂), 4,72 (s, 2H, NH₂), 4,26 (s ancha, 2H, NCH₂), 4,22 (s ancha, 2H, NCH₂), 3,71 (t, 2H, NCH₂), 3,64 (t, 2H, NCH₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,07 (t, 2H, CH₂) ppm.

Ejemplo 229: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazin-1-carboxamida

- 5 Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 27 usando isocianato de 4-cianofenilo con un rendimiento del 64%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 42.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 9,06 (s, 1H, NH), 7,69 (s, 4H, PhH), 7,28-7,33 (m, 2H, PhH), 7,10 (t, 2H, PhH), 6,30 (s, 2H, NH₂), 4,20 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 3,59 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 3,26 (t, 2H, CH₂), 3,05 (t, 2H, CH₂) ppm.

10 **Ejemplo 230: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona**

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 26 usando ácido 4-metoxifenoxiacético con un rendimiento del 59%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

- 15 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,23-7,28 (m, 2H, PhH), 7,02 (t, 2H, PhH), 8,82-6,93 (m, 4H, PhH), 4,78 (s, 2H, NH₂), 4,70 (s, 2H, OCH₂), 4,28 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 4,21 (s, 2H, CH₂), 3,77 (s, 3H, CH₃), 3,73 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂) ppm.

Ejemplo 231: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona

- 20 Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 26 usando ácido 4-bromofenoxiacético con un rendimiento del 80%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,40 (d, 2H, PhH), 7,23-7,27 (m, 2H, PhH), 7,02 (t, 2H, PhH), 6,87 (d, 2H, PhH), 4,78 (s, 2H, NH₂), 4,73 (s, 2H, OCH₂), 4,28 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 4,21 (s, 2H, CH₂), 3,67-3,72 (m, 4H, N(CH₂)₂) ppm

25 **Ejemplo 232: Síntesis de 4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazin-1-carboxamida**

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 26 usando isocianato de 4-cianofenilo con un rendimiento del 58%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 42.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 9,06 (s, 1H, NH), 7,69 (s, 4H, PhH), 7,37-7,42 (m, 2H, PhH), 7,18 (t, 2H, PhH), 6,33 (s, 2H, NH₂), 4,29 (s, 2H, CH₂), 4,22 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 3,60 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂) ppm.

30 **Ejemplo 233: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona**

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 25 usando ácido 4-fluorofenoxiacético con un rendimiento del 58%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

- 35 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,95-7,98 (m, 2H PhH), 7,35 (t, 2H, PhH), 7,11 (t, 2H, PhH), 6,95-6,98 (m, 2H PhH), 6,51 (s, 2H, NH₂), 4,88 (s, 2H, CH₂), 4,35 (s ancha, 2H NCH₂), 4,21 (s ancha, 2H, NCH₂), 3,63 (s ancha, 4H N(CH₂)₂) ppm

Ejemplo 234: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

- 40 Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 25 usando ácido 4-metoxifenoxiacético con un rendimiento del 95%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,95-8,00 (m, 2H, PhH), 7,35 (t, 2H, PhH), 6,84-6,92 (m, 4H, PhH), 6,51 (s, 2H, NH₂), 4,81 (s, 2H, OCH₂), 4,33 (s ancha, 2H, NCH₂), 4,21 (s ancha, 2H, NCH₂), 3,69 (s, 3H, CH₃), 3,64 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂) ppm.

45 **Ejemplo 235: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona**

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 25 usando ácido 4-bromofenoxiacético con un rendimiento del 47%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,95-7,98 (m, 2H PhH), 7,47 (d, 2H, PhH), 7,35 (t, 2H, PhH), 6,92 (d, 2H, PhH), 6,50 (s, 2H, NH₂), 4,91 (s, 2H, CH₂), 4,37 (s ancha, 2H NCH₂), 4,21 (s ancha, 2H, NCH₂), 3,63 (s ancha, 4H

N(CH₂)₂) ppm.

Ejemplo 236: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona

5 Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 25 usando ácido 3-(4-fluorofenil)propiónico con un rendimiento del 62%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,85-7,89 (m, 2H, PhH), 7,11-7,22 (m, 4H, PhH), 6,98 (t, 2H, PhH), 4,84 (s, 2H, NH₂), 4,29 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 3,78 (t, 2H, NCH₂), 3,55 (t, 2H, NCH₂), 3,00 (t, 2H, CH₂), 2,67 (t, 2H, CH₂) ppm.

10 **Ejemplo 237: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona**

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 25 usando ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoico con un rendimiento del 58%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 7,94-7,98 (m, 2H, PhH), 7,32-7,38 (m, 4H, PhH), 6,87 (d, 2H, PhH), 6,46 (s, 2H, NH₂), 4,14 (s ancha, 2H, NCH₂), 3,93 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 3,68 (s ancha, 2H, NCH₂), 1,56 (s, 6H, CH₃, CH₃) ppm.

Ejemplos 238 - 240: Síntesis de análogos de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-(acilamino)pirimidina

Procedimiento general

20 Una suspensión de un ácido carboxílico (6,7 mmol) en SOCl₂ (5 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se volvió a disolver en dioxano (5 ml) y se añadió a una solución agitada de hidrócloruro de 2,5-diamino-4,6-dihidroxipirimidina (1,0 g, 5,6 mmol) en NaOH 1N (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó y se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Después de neutralizar con ácido clorhídrico 1N hasta pH = 5, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅, proporcionando el compuesto del epígrafe.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

25 **Ejemplo 238: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-(3-metoxifenil)propanamida**

Este compuesto se sintetizó usando ácido 3-(3-metoxifenil)propiónico, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 87 % de rendimiento.

Ejemplo 239: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)propanamida

30 Este compuesto se sintetizó usando ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)propiónico, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 46 % de rendimiento.

Ejemplo 240: Síntesis de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-p-tolilpropanamida

Este compuesto se sintetizó usando ácido 3-(4-tolil)propiónico, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 67 % de rendimiento.

Ejemplos 241 - 243: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituido-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

35 **Procedimiento general**

Una suspensión de un análogo de 2-amino-4,6-dihidroxi-5-N-acilamino-pirimidina (3,3 mmol) y P₂S₅ (1,68 g, 7,6 mmol) en piridina (15 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 30:1), proporcionando los compuestos del epígrafe como un sólido amarillo.

40 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 241: Síntesis de 5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-(3-metoxifenil)propanamida, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 82 % de rendimiento.

Ejemplo 242: Síntesis de 5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

45 Este compuesto se sintetizó a partir de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)propanamida, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 48 % de rendimiento.

EM m/z (%):349 ([M+H]⁺, 100)

Ejemplo 243: Síntesis de 5-amino-2-(4-metilfenetil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol

Este compuesto se sintetizó a partir de N-(2-amino-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-3-p-tolilpropanamida, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 76 % de rendimiento.

5 Ejemplos 244 - 246: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituida-7-metiltio-thiazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

10 A una solución de 5-amino-2-sustituido-thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol (2,4 mmol) y trietilamina (0,83 ml, 5,97 mmol) en DMSO (10 ml) se añadió yodometano (0,29 ml, 4,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h bajo N₂ a 25 °C. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 80:1), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 244: Síntesis de 2-(3-metoxifenetil)-7-(metiltio)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

15 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(3-metoxifenetil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 73 % de rendimiento.

Ejemplo 245: Síntesis de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(metiltio)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 96 % de rendimiento.

Ejemplo 246: Síntesis de 2-(4-metilfenetil)-7-(metiltio)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

20 Este compuesto se sintetizó a partir de 5-amino-2-(4-metilfenetil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-7-tiol, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 55 % de rendimiento.

Ejemplos 247 - 249: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituida-7-metilsulfonil-thiazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

25 A una solución de un análogo de 2-sustituida-7-(metiltio)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (0,90 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió *m*CPBA (70 %, 0,39 g, 2,26 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, después de lo cual la temperatura de reacción se aumentó gradualmente desde 0 °C hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1), proporcionando el compuesto del epígrafe.

30 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 247: Síntesis de 2-(3-metoxifenetil)-7-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-metoxifenetil)-7-(metiltio)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 85 % de rendimiento.

Ejemplo 248: Síntesis de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

35 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(metiltio)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 69 % de rendimiento.

Ejemplo 249: Síntesis de 2-(4-metilfenetil)-7-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-metilfenetil)-7-(metiltio)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 51 % de rendimiento.

40 Ejemplos 250 - 252: Síntesis de análogos de 5-amino-2-sustituida-7-piperazinil-thiazolo[5,4-d]pirimidina

Procedimiento general

45 A una solución de un análogo de 2-sustituida-7-(metilsulfonil)thiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (0,55 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,82 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió piperazina (71 mg, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 horas. Después de enfriar, se eliminaron los volátiles a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 15:1), proporcionando el compuesto del epígrafe.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 250: Síntesis de 2-(3-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3-metoxifenetil)-7-(metilsulfonil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 98 % de rendimiento.

5 Ejemplo 251: Síntesis de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(metilsulfonil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 89 % de rendimiento.

Ejemplo 252: Síntesis de 2-(4-metilfenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

10 Este compuesto se sintetizó a partir de 2-(4-metilfenetil)-7-(metilsulfonil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 79 % de rendimiento.

Ejemplo 253: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

15 Este compuesto se preparó a partir de 2-(3-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con un rendimiento del 66%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,22 (t, 1H, PhH), 6,81-6,93 (m, 4H, PhH), 6,73-6,81 (m, 3H, PhH), 4,76 (s, 2H, NH_2), 4,69 (s, 2H, OCH_2), 4,25 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,19 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,77 (s, 3H, CH_3), 3,76 (s, 3H, CH_3), 3,69 (s ancha, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,25 (t, 2H, CH_2), 3,07 (t, 2H, CH_2) ppm.

20 Ejemplo 254: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(3-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-bromofenoxiacético con un rendimiento del 65%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

25 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,39 (d, 2H PhH), 7,20 (t, 1H, PhH), 6,86 (d, 2H, PhH), 6,73-6,81 (m, 3H, PhH), 4,77 (s, 2H, NH_2), 4,72 (s, 2H, OCH_2), 4,25 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,19 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,77 (s, 3H, CH_3), 3,70 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,64 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,25 (t, 2H, CH_2), 3,07 (t, 2H, CH_2) ppm.

Ejemplo 255: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

30 Este compuesto se preparó a partir de 2-(3-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético con un rendimiento del 48%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,26 (d, 2H, PhH), 7,20 (t, 1H, PhH), 6,92 (d, 2H PhH), 6,73-6,82 (m, 3H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH_2), 4,71 (2, 2H, NH_2), 4,26 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,20 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,78 (s, 3H, CH_3), 3,70 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,67 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,26 (t, 2H, CH_2), 3,07 (t, 2H, CH_2) ppm.

35 Ejemplo 256: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-bromofenoxiacético con un rendimiento del 74%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

40 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,39 (d, 2H, PhH), 6,87 (d, 2H, PhH), 6,72-6,78 (m, 3H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH_2), 4,69 (s, 2H, NH_2), 4,24 (s ancha, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,85 (s, 6H, CH_3 , CH_3), 3,71 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,65 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,24 (t, 2H, CH_2), 3,04 (t, 2H, CH_2) ppm.

Ejemplo 257: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

45 Este compuesto se preparó a partir de 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con un rendimiento del 71%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 6,73-6,93 (m, 7H, PhH), 4,76 (s, 2H, NH_2), 4,70 (s, 2H, OCH_2), 4,26 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,22 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,85 (s, 3H, CH_3), 3,84 (s, 3H, CH_3), 3,76 (s, 3H, CH_3), 3,71 (s ancha,

4H, N(CH₂)₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,04 (t, 2H, CH₂) ppm.

Ejemplo 258: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona

5 Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-metilfenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-bromofenoxiacético con un rendimiento del 47%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,39 (d, 2H, PhH), 7,10 (s, 4H, PhH), 6,87 (d, 2H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH₂), 4,70 (s, 2H, NH₂), 4,27 (s ancha, 2H, NCH₂), 4,20 (s ancha, 2H, NCH₂), 3,64-3,72 (m, 4H, N(CH₂)₂), 3,24 (t, 2H, CH₂), 3,06 (t, 2H, CH₂), 2,32 (s, 3H, CH₃) ppm.

10 **Ejemplo 259: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona**

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-metilfenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con un rendimiento del 68%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

15 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,10 (s, 4H, PhH), 6,82-6,93 (m, 4H, PhH), 4,70 (s, 4H, NH₂, OCH₂), 4,27 (s ancha, 2H, NCH₂), 4,21 (s ancha, 2H, NCH₂), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,70 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,05 (t, 2H, CH₂), 2,31 (s, 3H, CH₃) ppm

Ejemplo 260: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-metilfenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético con un rendimiento del 51%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

20 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,26 (d, 2H, PhH), 7,10 (s, 4H, PhH), 6,92 (d, 2H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH₂), 4,71 (s, 2H, NH₂), 4,27 (s ancha, 2H, NCH₂), 4,20 (s ancha, 2H, NCH₂), 3,66-3,72 (m, 4H, N(CH₂)₂), 3,23 (t, 2H, CH₂), 3,05 (t, 2H, CH₂), 2,31 (s, 3H, CH₃) ppm.

Ejemplo 261: Síntesis de 4,6-dicloropirimidin-2,5-diamina

25 Una suspensión de hidrocloreuro de 2,5-diamino-4,6-dihidroxipirimidina (5,0 g, 28 mmol) y cloruro de tetraetilamonio (27,8 g, 0,167 mmol) en oxiclорuro de fósforo (80 ml) se calentó a 105 °C durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó el exceso de oxiclорuro de fósforo por destilación a vacío. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se ajustó el pH a 4, y la mezcla se agitó durante 1 hora a 50 °C. El pH se ajustó hasta 7 y el producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1), proporcionando el compuesto del epígrafe (3,21 g, 64 %).

Ejemplos 262 - 263: Síntesis de análogos de 4-(5-amino-2-sustituido-6-cloropirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Procedimiento general

35 A una solución de un análogo de 4,6-dicloropirimidina (11,2 mmol) y DIPEA (2,9 ml, 16,8 mmol) en dioxano (40 ml) se añadió piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,12 g, 16,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar, el volátil se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se diluyó con CHCl₃ y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 50:1), proporcionando el compuesto del epígrafe.

40 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 262: Síntesis de 4-(2,5-diamino-6-cloropirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Este compuesto se sintetizó a partir de 2,5-diamino-4,6-dicloropirimidina, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 94 % de rendimiento.

Ejemplo 263: [ELIMINADO]

45 **Ejemplos 264 - 265: Síntesis de análogos de 4-(5-amino-2-sustituido-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

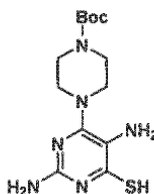
Procedimiento general

A una solución de un análogo de 4-(2,5-diamino-6-cloropirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,1 mmol) en DMSO (15 ml) se añadió sulfuro de sodio nonahidratado (2,9 g, 12,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a

50 °C durante una noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (15 ml) y la solución se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se diluyó con agua (20 ml) y se neutralizó con HCl. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅, proporcionando el compuesto del epígrafe.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

5 Ejemplo 264: Síntesis de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-cloropirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 61 % de rendimiento.

Ejemplo 265: [ELIMINADO]

10 Ejemplos 266 - 269: Síntesis de análogos de 7-(piperazin-1-il)-2-sustituida-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Procedimiento general

A una solución de un análogo de 4-(6-mercaptopirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,1 mmol) en DMSO (10 ml) se añadió un aldehído apropiado (2,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar los disolventes a presión reducida, el residuo se diluyó con diclorometano (5 ml) y se trató con TFA (1,6 ml, 21,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y neutralizó con NaOH 1N. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅, proporcionando el compuesto del epígrafe.

20 Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 266: Síntesis de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó usando nicotinaldehído, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 56 % de rendimiento.

Ejemplo 267: Síntesis de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

25 Este compuesto se sintetizó usando picolinaldehído, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 44 % de rendimiento.

Ejemplo 268: Síntesis de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó usando isonicotinaldehído, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 46 % de rendimiento.

30 Ejemplo 269: Síntesis de 2-(4-clorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó usando 4-clorobenzaldehído, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 60 % de rendimiento.

Ejemplo 270: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

35 Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-clorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con un rendimiento del 63%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,82 (d, 2H, PhH), 7,43 (d, 2H, PhH), 6,83-6,94 (m, 4H, PhH), 4,80 (s, 2H, NH₂), 4,72 (s, 2H, CH₂), 4,37 (s ancha, 2H, NCH₂), 4,32 (s ancha, 2H, NCH₂), 3,77 (s, 7H, CH₃, N(CH₂)₂) ppm.

40 Ejemplo 271: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-

metoxifenoxiacético con un rendimiento del 52%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 9,14 (s, 1 H, H 2-piridilo), 8,66 (d, J = 4,7 Hz, 1 H, H 4-piridilo), 8,30 (d, J = 5,5 Hz, 1 H, H 6-piridilo), 7,53-7,57 (m, 1 H, H 5-piridilo), 6,84-6,93 (m, 4H, PhH), 6,58 (s, 2H, NH₂), 4,81 (s, 2H, OCH₂), 4,34 (s ancha, 2H, CH₂), 4,23 (s ancha, 2H, CH₂), 3,70 (s, 3H, CH₃), 3,66 (s ancha, 4H, CH₂) ppm.

5 Ejemplo 272: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-fluorofenoxiacético con un rendimiento del 67%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50

10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 9,14 (d, J = 2,0 Hz, 1 H, H 2-piridilo), 8,66 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H 4-piridilo), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H 6-piridilo), 7,53-7,57 (m, 1H, H 5-piridilo), 7,12 (t, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,95-6,99 (m, 2H, PhH), 6,58 (s, 2H, NH₂), 4,89 (s, 2H, OCH₂), 4,37 (s ancha, 2H, CH₂), 4,24 (s ancha, 2H, CH₂), 3,66 (s ancha, 4H, CH₂) ppm.

Ejemplo 273: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-trifluorometoxifenoxi)etanona

15 Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-trifluorometoxifenoxiacético con un rendimiento del 45%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 9,14 (d, J = 1,7 Hz, 1 H, H 2-piridilo), 8,66 (dd, J = 4,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H, H 4-piridilo), 8,28 (dd, J = 8,2 Hz, j = 2,0 Hz, 1 H, H 6-piridilo), 7,53-7,57 (m, 1H, H 5-piridilo), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H, PhH), 6,58 (s, 2H, NH₂), 4,96 (s, 2H, OCH₂), 4,38 (s ancha, 2H, CH₂), 4,25 (s ancha, 2H, CH₂), 3,65 (s ancha, 4H, CH₂) ppm.

Ejemplo 274: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona

25 Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropanoico con un rendimiento del 45%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 9,12 (d, J = 2,3 Hz, 1 H, H 2-piridilo), 8,66 (d, J = 4,7 Hz, 1 H, H 4-piridilo), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1 H, H 6-piridilo), 7,52-7,56 (m, 1 H, H 5-piridilo), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,53 (s, 2H, NH₂), 3,94 (s ancha, 4H, CH₂), 3,69 (s ancha, 4H, CH₂), 1,59 (s, 6H, CH₃) ppm.

30 Ejemplo 275: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 3-toliloxiacético con un rendimiento del 45%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

35 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 9,13 (s, 1H, H piridilo), 8,66 (d, 1H, H piridilo), 8,28 (d, 1H, H piridilo), 7,52-7,56 (m, 1H, H piridilo), 7,16 (t, 1H, PhH), 6,73-6,78 (m, 3H, PhH), 6,56 (s, 2H, NH₂), 4,85 (s, 2H, CH₂), 4,36 (s ancha, 2H, NCH₂), 4,23 (s ancha, 2H, NCH₂), 3,65 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 2,27 (s, 3H, CH₃) ppm.

Ejemplo 276: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida

40 Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando isocianato de 3-tolilo con un rendimiento del 42%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 42.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 9,13 (d, J = 1,7 Hz, 1H, H 2-piridilo), 8,66-8,68 (m, 1 H, H 4-piridilo), 8,52 (s, 1 H, NH), 8,28 (d, J = 5,9 Hz, 1 H, H 6-piridilo), 7,53-7,57 (m, 1 H, H 5-piridilo), 7,32 (s, 1 H, H 2-tolilo), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, H 6-tolilo), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1 H, H 5-tolilo), 6,77 (d, J = 7,0 Hz, 1 H, H 4-tolilo), 6,57 (s, 2H, NH₂), 4,30 (s ancha, 4H, CH₂), 3,62 (s ancha, 4H, CH₂), 2,26 (s, 3H, CH₃) ppm.

45 Ejemplo 277: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-clorofenil)piperazin-1-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando isocianato de 4-clorofenilo con un rendimiento del 38%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 42.

50 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 9,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H, H 2-piridilo), 8,73 (s, 1H, NH), 8,66 (d, J = 4,7

Hz, 1 H, H 4-piridilo), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1 H, H 6-piridilo), 7,54-7,57 (m, 1H, H 5-piridilo), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 2H, PhH), 6,60 (s, 2H, NH₂), 4,32 (s ancha, 4H, CH₂), 3,64 (s ancha, 4H, CH₂) ppm.

Ejemplo 278: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-metoxibencil)piperazin-1-carboxamida

- 5 Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando isocianato de 4-metoxibencilo con un rendimiento del 40%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 42.

10 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 9,11 (s, 1 H, H 2-piridilo), 8,66 (d, J = 4,6 Hz, 1 H, H 4-piridilo), 8,27 (d, J = 8,1 Hz, 1 H, H 6-piridilo), 7,53-7,57 (m, 1 H, H 5-piridilo), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 7,08 (s, 1 H, NH), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H, PhH), 6,54 (s, 2H, NH₂), 4,20 (s ancha, 6H, CH₂, NHCH₂), 3,72 (s, 3H, CH₃), 3,50 (s ancha, 4H, CH₂) ppm

Ejemplo 279: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazin-1-carboxamida

- 15 Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando isocianato de 4-cianofenilo con un rendimiento del 53%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 42.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 9,14 (s, 1 H, NH), 9,09 (s, 1 H, H 2-piridilo), 8,67 (d, J = 4,9 Hz, 1 H, H 4-piridilo), 8,29 (d, J = 6,3 Hz, 1 H, H 6-piridilo), 7,69 (s, 4H, PhH), 7,54-7,57 (m, 1 H, H 5-piridilo), 6,57 (s, 2H, NH₂), 4,32 (s ancha, 4H, CH₂), 3,67 (s ancha, 4H, CH₂) ppm.

20 **Ejemplo 280: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona**

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando cloruro de fenilmetanosulfonilo con un rendimiento del 40%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 41.

- 25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 9,14 (s, 1 H, H 2-piridilo), 8,67 (d, J = 4,4 Hz, 1 H, H 4-piridilo), 8,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H, H 6-piridilo), 7,53-7,57 (m, 1H, H 5-piridilo), 7,36-7,41 (m, 5H, PhH), 6,59 (s, 2H, NH₂), 4,45 (s, 2H, SCH₂), 4,31 (s ancha, 4H, CH₂), 3,35 (s ancha, 4H, CH₂) ppm.

Ejemplo 281: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-4-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

- 30 Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-4-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético con un rendimiento del 43%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 8,71 (d, 2H, H piridilo), 7,87 (d, 2H, H piridilo), 7,34 (d, 2H, PhH), 6,99 (d, 2H, PhH), 6,66 (s, 2H, NH₂), 4,93 (s, 2H, CH₂), 4,37 (s ancha, 2H, NCH₂), 4,25 (s ancha, 2H, NCH₂), 3,65 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂) ppm.

35 **Ejemplo 282: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(piridin-2-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona**

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-2-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético con un rendimiento del 57%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

- 40 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 8,63 (d, 1 H, H piridilo), 8,16 (d, 1 H, H piridilo), 7,96 (t, 1H, H piridilo), 7,48 (t, 1H, H piridilo), 7,33 (d, 2H, PhH), 6,99 (d, 2H, PhH), 6,54 (s, 2H, NH₂), 4,93 (s, 2H, CH₂), 4,36 (s ancha, 2H, NCH₂), 4,25 (s ancha, 2H, NCH₂), 3,65 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂) ppm.

Ejemplos 283 - 287: Síntesis de análogos de 7-(piperazin-1-il)-2-sustituída-tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Procedimiento general

- 45 Una suspensión de un ácido carboxílico apropiado (0,42 mmol) en SOCl₂ (1 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se volvió a disolver en dioxano (1 ml) y se añadió a una solución agitada de 4-(5-amino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,1 g, 0,32 mmol) y DIPEA (0,22 ml, 1,28 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, la mezcla bruta se diluyó con dioxano (5 ml) y se añadió HCl 3M en dioxano (1 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se neutralizó con NaOH 1N. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó

sobre P₂O₅, proporcionando el compuesto del epígrafe.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplos 283-284: [ELIMINADOS]

Ejemplo 285: Síntesis de 2-(3-(4-fluorofenil)propil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 5 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo usando ácido 4-(4-fluorofenil)butanoico, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 48 % de rendimiento.

Ejemplo 286: Síntesis de 2-(4-(4-fluorofenil)butil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo usando ácido 4-(4-fluorofenil)butanoico, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 58 % de rendimiento.

10 Ejemplo 287: Síntesis de 2-(4-bromofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo usando ácido 3-(4-bromofenil)propiónico, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 70 % de rendimiento.

Ejemplos 288 - 289: Síntesis de análogos de 7-(N-piperazin-1-il)-2-sustituida-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Procedimiento general

- 15 A una solución de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,31 mmol) y piridina (37 µl, 0,46 mmol) en DMF (3 ml) se añadió un cloruro de ácido apropiado (0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, la mezcla bruta se diluyó con dioxano (5 ml) y se añadió HCl 3M en dioxano (1 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se neutralizó con NaOH 1N. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre P₂O₅, proporcionando el compuesto del epígrafe.
- 20

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

Ejemplo 288: Síntesis de 2-pentilo-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

- 25 Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo usando cloruro de hexanoilo, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 67 % de rendimiento.

Ejemplo 289: Síntesis de 7-(piperazin-1-il)-2-p-toliltiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina

Este compuesto se sintetizó a partir de 4-(2,5-diamino-6-mercaptopirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo usando cloruro de p-toluido, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 80 % de rendimiento.

30 Ejemplo 290: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(3-(4-fluorofenil)propil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético con un rendimiento del 33%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

- 35 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,24 (d, 2H, PhH), 7,10-7,15 (m, 2H, PhH), 6,96 (t, 2H, PhH), 6,90 (d, 2H, PhH), 4,71 (s, 4H, NH₂, OCH₂), 4,27 (s ancha, 2H, NCH₂), 4,23 (s ancha, 2H, NCH₂), 3,65-3,73 (m, 4H, N(CH₂)₂), 2,92 (t, 2H, CH₂), 2,68 (t, 2H, CH₂), 2,07 (quint, 2H, CH₂) ppm.

Ejemplo 291: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

- 40 Este compuesto se preparó a partir de 2-(3-(4-fluorofenil)propil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con un rendimiento del 30%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,7,11-7,16 (m, 2H, PhH), 6,94 (t, 2H, PhH), 6,82-6,93 (m, 4H, PhH), 4,71 (s, 2H, NH₂), 4,70 (s, 2H, OCH₂), 4,29 (s ancha, 2H, NCH₂), 4,24 (s ancha, 2H, NCH₂), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,71 (s ancha, 4H, N(CH₂)₂), 2,94 (t, 2H, CH₂), 2,70 (t, 2H, CH₂), 2,08 (quint, 2H, CH₂) ppm

45

Ejemplo 292: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-(4-fluorofenil)butil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético con un rendimiento del 23%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,28 (d, 2H, PhH), 7,12-7,16 (m, 2H PhH), 7,00 (t, 2H, PhH), 6,94 (d, 2H PhH), 4,75 (s, 4H, NH_2 , OCH_2), 4,30 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,26 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,75 (t, 2H, NCH_2), 3,69 (t, 2H, NCH_2), 2,98 (t, 2H, CH_2), 2,66 (t, 2H, CH_2), 1,78-1,87 (m, 2H, CH_2), 1,70-1,74 (m, 2H CH_2) ppm

Ejemplo 293: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-(4-fluorofenil)butil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con un rendimiento del 35%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,08-7,13 (m, 2H, PhH), 6,95 (t, 2H, PhH), 6,82-6,93 (m, 4H, PhH), 4,69 (s, 4H, NH_2 , OCH_2), 4,27 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,23 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,76 (s, 3H, CH_3), 3,71 (s ancha, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,95 (t, 2H, CH_2), 2,63 (t, 2H, CH_2), 1,75-1,84 (m, 2H, CH_2), 1,60-1,72 (m, 2H CH_2) ppm

Ejemplo 294: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-p-toliltiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con un rendimiento del 41%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,78 (d, 2H, PhH), 7,25 (d, 2H, PhH), 6,83-6,94 (m, 4H, PhH), 4,76 (s, 2H, NH_2), 4,72 (s, 2H, CH_2), 3,77 (s ancha, 7H, OCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4,21 (s, 3H, CH_3) ppm

Ejemplo 295: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 7-(piperazin-1-il)-2-p-toliltiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético con un rendimiento del 32%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,78 (d, 2H, PhH), 7,24-7,27 (m, 4H, PhH), 6,93 (d, 2H, PhH), 4,77 (s, 2H, NH_2), 4,75 (s, 2H, CH_2), 4,38 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,32 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,71-3,79 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,41 (s, 3H, CH_3) ppm

Ejemplo 296: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-pentiltiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-pentilo-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con un rendimiento del 34%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO , 25 °C): δ = 6,89-6,90 (m, 4H, PhH), 6,30 (s, 2H, NH_2), 4,79 (s, 2H, CH_2), 4,26 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,13 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,69 (s, 3H, OCH_3), 3,58 (s ancha, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,91 (t, 2H, CH_2), 1,71 (quint, 2H, CH_2), 1,31-1,36 (m, 4H, CH_2 , CH_2), 0,87 (t, 3H, CH_3) ppm.

Ejemplo 297: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-pentiltiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-pentilo-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético con un rendimiento del 30%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,25 (d, 2H, PhH), 6,91 (d, 2H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH_2), 4,69 (s, 2H, NH_2), 4,29 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,24 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,73 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,68 (s ancha, 2H, NCH_2), 2,92 (t, 2H, CH_2), 1,78 (quint, 2H, CH_2), 1,37 (m, 4H, CH_2 , CH_2), 0,91 (t, 3H, CH_3) ppm

Ejemplo 298: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenil)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona

Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-bromofenil)-7-(piperazin-1-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-metoxifenoxiacético con un rendimiento del 40%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7,40 (d, 2H, PhH), 7,07 (d, 2H, PhH), 6,82-6,93 (m, 4H, PhH), 4,71 (s, 2H, NH_2), 4,70 (s, 2H, OCH_2), 4,23 (s ancha, 2H, NCH_2), 4,19 (s ancha, 2H, NCH_2), 3,77 (s, 3H, CH_3), 3,67-3,75 (m, 4H,

$N(CH_2)_2$, 3,23 (t, 2H, CH_2), 3,05 (t, 2H, CH_2) ppm

Ejemplo 299: Síntesis de 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona

- 5 Este compuesto se preparó a partir de 2-(4-bromofenil)-7-(piperazin-1-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-amina usando ácido 4-clorofenoxiacético con un rendimiento del 29%, de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 50.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ = 7,40 (d, 2H, PhH), 7,26 (d, 2H, PhH), 7,07 (d, 2H, PhH), 6,92 (d, 2H, PhH), 4,73 (s, 2H, OCH_2), 4,71 (s, 2H, NH_2), 4,20 (s ancha, 4H, $N(CH_2)_2$), 3,71 (t, 2H, NCH_2), 3,65 (t, 2H, NCH_2), 3,23 (t, 2H, CH_2), 3,05 (t, 2H, CH_2) ppm

10 **Ejemplos 300-438: [ELIMINADOS]**

Ejemplo 439: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida

- 15 A una suspensión de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-amina (50 mg, 0,16 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió isocianato de 4-trifluorotolilo (0,18 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción de 1:25), proporcionando el compuesto del epígrafe puro como un sólido amarillento (50 mg, 63 %).

EM m/z (%): 501 ($[M+H]^+$, 100)

- 20 RMN de 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$, 25 °C): δ = 9,13 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, Ar-H), 8,98 (s, 1 H, ArNH-), 8,66 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1 H, Ar-H), 8,27 (dt, J = 8,0, 1,5 Hz, 1 H, Ar-H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H, Ar-H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 2H, Ar-H), 7,55 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1 H, Ar-H), 6,56 (s, 2H, NH_2), 4,32 (s ancha, 4H, NCH_2), 3,67 (s ancha, 4H, NCH_2) ppm.

Ejemplo 440: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-fenilpiperazin-1-carboxamida

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 439, usando isocianato de fenilo, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 67 % de rendimiento.

- 25 EM m/z (%): 433 ($[M+H]^+$, 100)

RMN de 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$, 25 °C): δ = 9,12 (d, J = 1,8 Hz, 1 H, Ar-H), 8,66 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,58 (s, 1H, ArNH-), 8,27 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,54 (dd, J = 7,9Hz, 4,0 Hz, 1 H, Ar-H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H, Ar-H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 2H, Ar-H), 6,95 (t, J = 7,2 Hz, 1 H, Ar-H), 6,55 (s, 2H, NH_2), 4,31 (s ancha, 4H, NCH_2), 3,64 (s ancha, 4H, NCH_2) ppm.

30 **Ejemplo 441: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-ciclohexilpiperazin-1-carboxamida**

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 439, usando isocianato de ciclohexilo, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 63 % de rendimiento.

EM m/z (%): 439 ($[M+H]^+$, 100)

- 35 RMN de 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$, 25 °C): δ = 9,09 (d, J = 1,2 Hz, 1 H, Ar-H), 8,65 (d, J = 4,7 Hz, 1 H, Ar-H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 1 H, Ar-H), 7,53 (dd, J = 8,0 Hz, 4,7 Hz, 1 H, Ar-H), 6,52 (s, 2H, NH_2), 6,21 (d, J = 7,6 Hz, -CONH), 4,21 (s ancha, 4H, NCH_2), 3,46 (s ancha, 5H, NCH- & NCH_2), 1,67 (m, 4H, CH_2), 1,20 (m, 6H, CH_2) ppm.

Ejemplo 442: Síntesis de 5-amino-7-[4-(N-4-fluorofenilcarboxamida)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidina

- 40 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 439, usando isocianato de 4-fluorofenilo, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 72 % de rendimiento.

EM m/z (%): 451 ($[M+H]^+$, 100)

- 45 RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$, 25 °C): δ = 9,12 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, Ar-H), 8,66 (d, J = 4,8 Hz, 1 H, Ar-H), 8,63 (s, 1 H, ArNH-), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1 H, Ar-H), 7,54 (dd, J = 8,0 Hz, 4,8 Hz, 1 H, Ar-H), 7,51 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz, 2H, Ar-H), 7,09 (t, J = 8,8 Hz, 2H, Ar-H), 6,56 (s, 2H, NH_2), 4,31 (s ancha, 4H, NCH_2), 3,64 (s ancha, 4H, NCH_2) ppm.

Ejemplo 443: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-hexilpiperazin-1-carboxamida

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 439, usando isocianato de hexilo, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 72 % de rendimiento.

EM m/z (%): 441 ([M+H]⁺, 100)

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, 25 °C): δ = 9,09 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1 H, Ar-H), 8,65 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1 H, Ar-H), 8,24 (dt, J = 8,0, 2,2 Hz, 1 H, Ar-H), 7,54 (ddd, J=8,0, 4,8, 0,6 Hz, 1 H, Ar-H), 6,51 (s, 3H, NH₂ & -CONH-), 4,22 (s ancha, 4H, NCH₂), 3,46 (t ancho, J = 5,0 Hz, 4H, NCH₂), 3,03 (q, J = 6,9 Hz, 2H, -NHCH₂-), 1,41 (m, 2H, CH₂), 1,25 (m, 6H, CH₂), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, CH₃) ppm.

Ejemplo 444: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazin-1-carbotioamida

Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 439, usando isotiocianato de 4-tolilo, proporcionando el compuesto del epígrafe con un 71 % de rendimiento.

EM m/z (%): 463 ([M+H]⁺, 100)

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, 25 °C): δ = 9,29 (s, 1 H, CONH-), 9,12 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1 H, Ar-H), 8,65 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1 H, Ar-H), 8,27 (dt, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H, Ar-H), 7,53 (ddd, J = 8,0 Hz, 4,8, 0,6 Hz, 1 H, Ar-H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 6,56 (s, 2H, NH₂), 4,35 (s ancha, 4H, NCH₂), 4,10 (s ancha, 4H, NCH₂), 2,28 (s, 3H, ArCH₃) ppm.

Ejemplo 445: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-metil-N-p-tolilpiperazin-1-carboxamida

A una suspensión de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazin-1-carboxamida (90 mg, 0,2 mmol) en DMF (5 ml) se añadió NaH (60%, 12 mg, 0,31 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió a la mezcla yoduro de metilo (0,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, los disolventes se evaporaron a vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción de 1/30), proporcionando el compuesto del epígrafe puro como un sólido amarillento (40 mg, 43%).

EM m/z (%): 461 ([M+H]⁺, 100)

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, 25 °C): δ = 9,07 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1 H, Ar-H), 8,65 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1 H, Ar-H), 8,23 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,6 Hz, 1 H, Ar-H), 7,53 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,6 Hz, 1 H, Ar-H), 7,17 (d, J=8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 6,49 (s, 2H, NH₂), 4,08 (s ancha, 4H, NCH₂), 3,28 (s ancha, 4H, NCH₂), 3,10 (s, 3H, CONCH₃), 2,26 (s, 3H, ArCH₃) ppm.

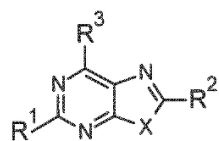
Ejemplo 446: Síntesis de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de p-tolilo

A una suspensión de 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-5-amina (63 mg, 0,2 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió diisopropiletilamina (33 µl, 0,2 mmol) y cloroformiato de p-tolilo (0,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de metanol y diclorometano (en una proporción de 1/30), proporcionando el compuesto del epígrafe puro como un sólido amarillento (60 mg, 67%).

EM m/z (%): 448 ([M+H]⁺, 100)

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, 25 °C): δ = 9,14 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1 H, Ar-H), 8,65 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1 H, Ar-H), 8,30 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,6 Hz, 1 H, Ar-H), 7,53 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,6 Hz, 1 H, Ar-H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 2H, Ar-H), 6,57 (s, 2H, NH₂), 4,35 (s ancha, 4H, NCH₂), 3,77-3,62 (s ancha, 4H, NCH₂), 2,30 (s, 3H, ArCH₃) ppm.

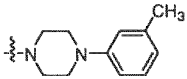
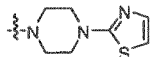
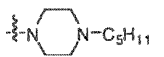
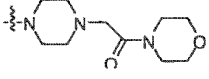
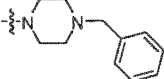
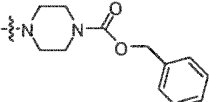
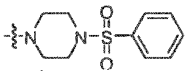
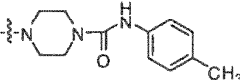
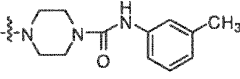
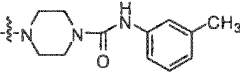
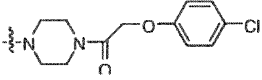
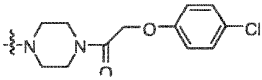
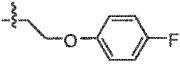
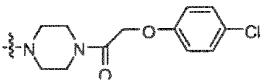
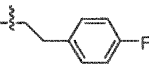
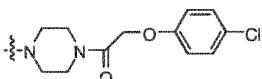
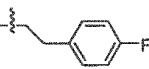
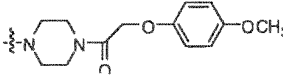
Tiazolo[5,4-d]pirimidinas



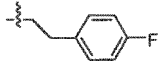
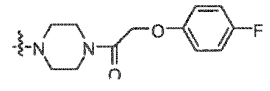
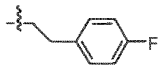
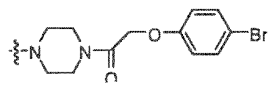
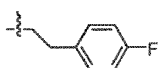
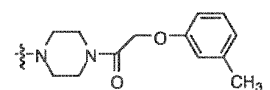
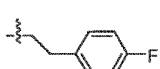
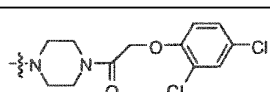
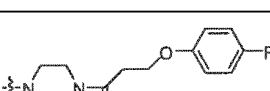
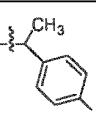
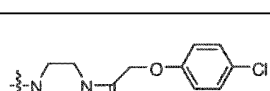
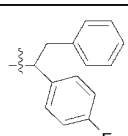
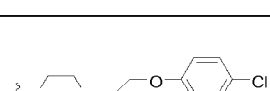
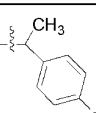
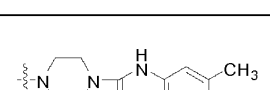
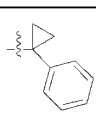
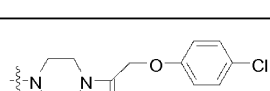
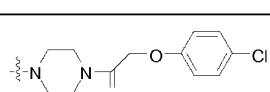
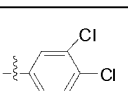
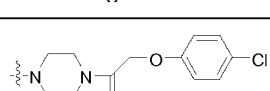
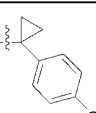
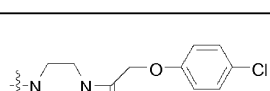
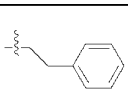
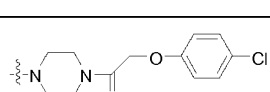
I

Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
28	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
29	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
30	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
31	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
32	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
33	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
34	S	4-fluorobencilo	NH ₂	

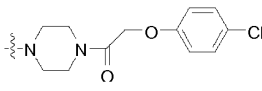
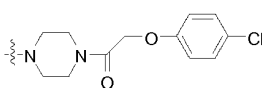
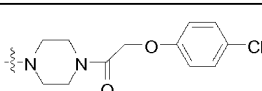
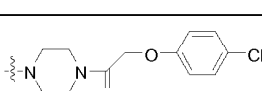
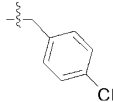
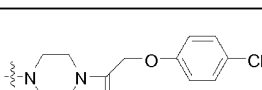
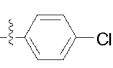
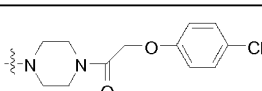
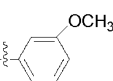
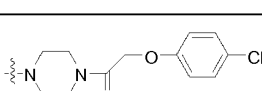
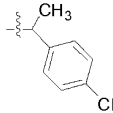
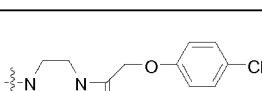
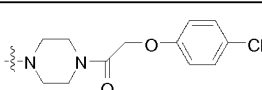
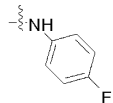
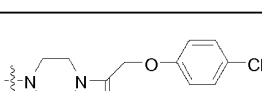
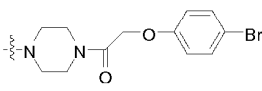
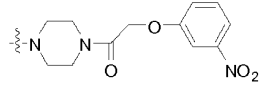
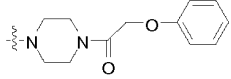
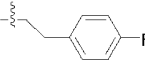
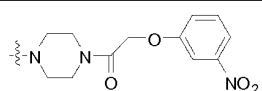
(continuación)

Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
35	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
36	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
37	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
38	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
39	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
40	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
41	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
42	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
43	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
44	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
45	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
46	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
48	S		NH ₂	
49	S		NH ₂	
50	S		NH ₂	

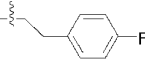
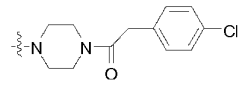
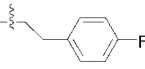
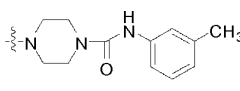
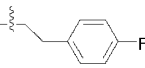
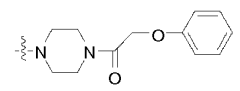
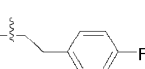
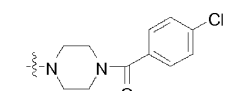
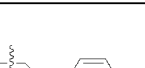
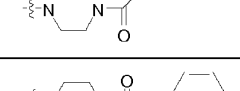
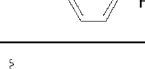
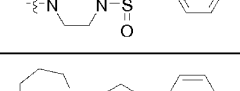
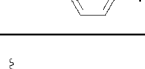
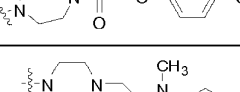
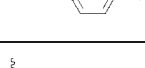
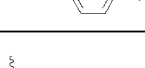
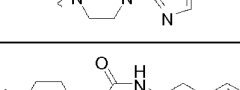
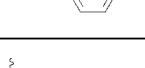
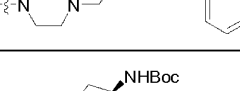
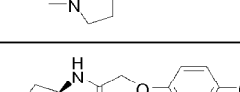
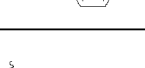
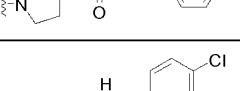
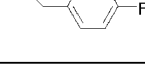
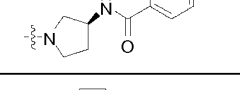
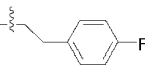
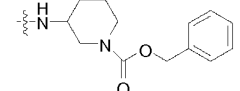
(continuación)

Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
51	S		NH ₂	
52	S		NH ₂	
53	S		NH ₂	
54	S		NH ₂	
55	S		NH ₂	
66	S		NH ₂	
67	S		NH ₂	
68	S		NH ₂	
114	S		NH ₂	
115	S	SCH ₃	NH ₂	
116	S		NH ₂	
117	S		NH ₂	
118	S		NH ₂	

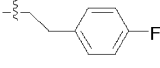
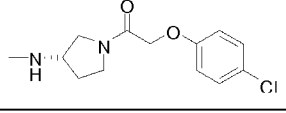
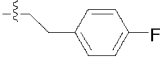
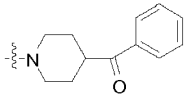
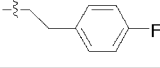
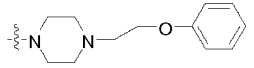
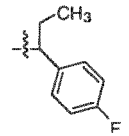
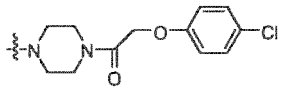
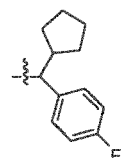
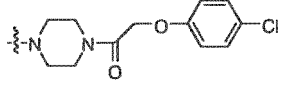
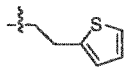
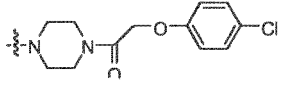
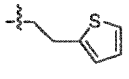
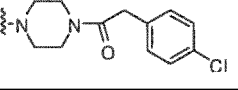
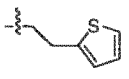
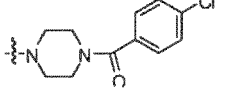
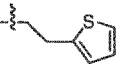
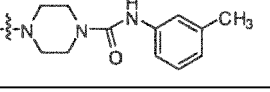
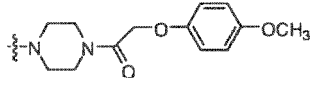
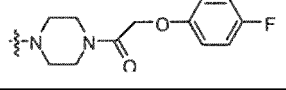
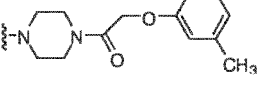
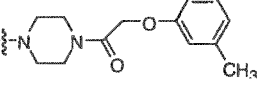
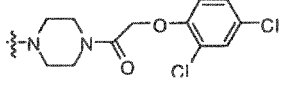
(continuación)

Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
119	S		NH ₂	
120	S		NH ₂	
121a	S		NH ₂	
121b	S		NH ₂	
122	S		NH ₂	
123	S		NH ₂	
124	S		NH ₂	
125	S		NH ₂	
126	S		NH ₂	
127	S		NH ₂	
128	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
129	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
130	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
131	S		NH ₂	

(continuación)

Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
132	S		NH ₂	
133	S		NH ₂	
134	S		NH ₂	
135	S		NH ₂	
136	S		NH ₂	
137	S		NH ₂	
138	S		NH ₂	
139	S		NH ₂	
140	S		NH ₂	
141	S		NH ₂	
142	S		NH ₂	
143	S		NH ₂	
144	S		NH ₂	
145	S		NH ₂	
146	S		NH ₂	

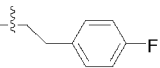
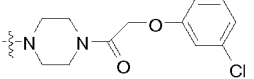
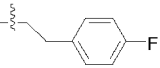
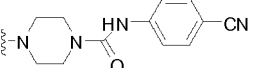
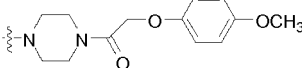
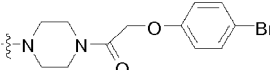
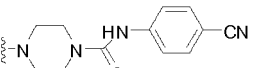
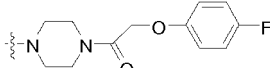
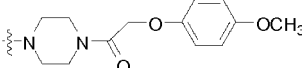
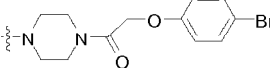
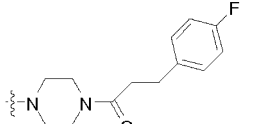
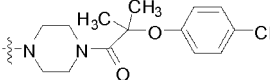
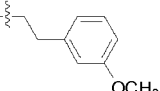
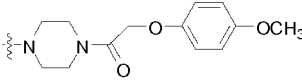
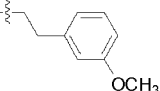
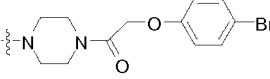
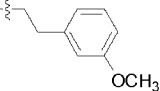
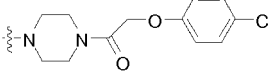
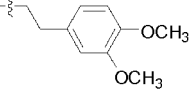
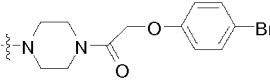
(continuación)

Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
147	S		NH ₂	
148	S		NH ₂	
149	S		NH ₂	
150	S		NH ₂	
151	S		NH ₂	
154	S		NH ₂	
155	S		NH ₂	
156	S		NH ₂	
157	S		NH ₂	
208	S	fenilo	NH ₂	
209	S		NH ₂	
210	S		NH ₂	
211	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
212	S	4-fluorofenilo	NH ₂	

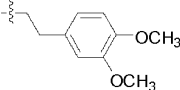
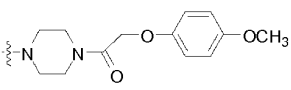
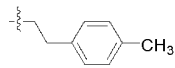
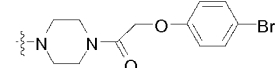
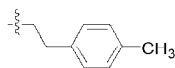
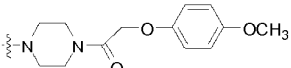
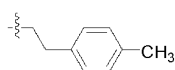
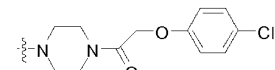
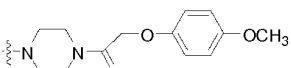
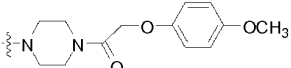
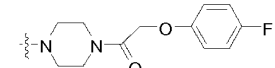
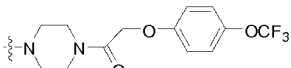
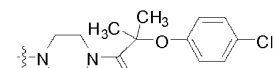
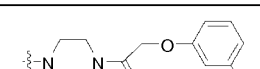
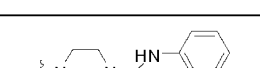
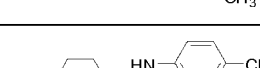
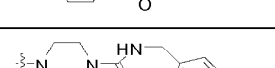
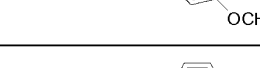
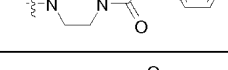
(continuación)

Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
213	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
214	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
215	S	fenilo	NH ₂	
216	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
217	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
218	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
219	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
220	S	fenilo	NH ₂	
222	S		NH ₂	
223	S		NH ₂	
224	S		NH ₂	
225	S		NH ₂	
226	S		NH ₂	
227	S		NH ₂	

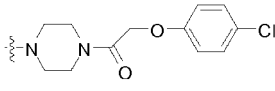
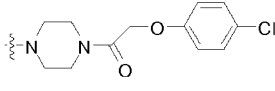
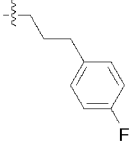
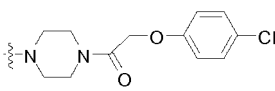
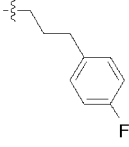
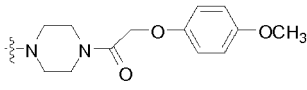
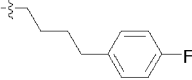
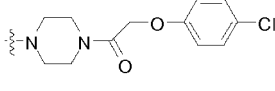
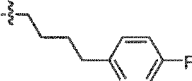
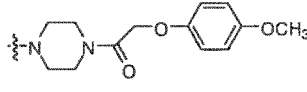
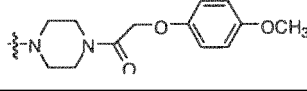
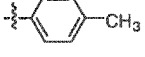
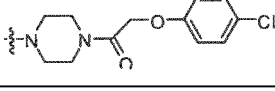
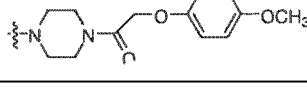
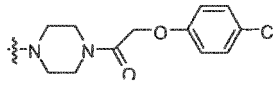
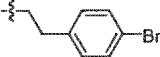
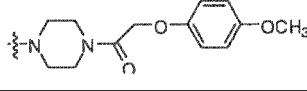
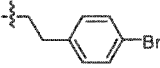
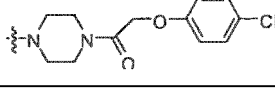
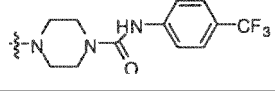
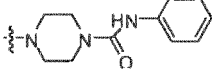
(continuación)

Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
228	S		NH ₂	
229	S		NH ₂	
230	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
231	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
232	S	4-fluorobencilo	NH ₂	
233	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
234	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
235	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
236	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
237	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
253	S		NH ₂	
254	S		NH ₂	
255	S		NH ₂	
256	S		NH ₂	

(continuación)

Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
257	S		NH ₂	
258	S		NH ₂	
259	S		NH ₂	
260	S		NH ₂	
270	S	4-fluorofenilo	NH ₂	
271	S		NH ₂	
272	S		NH ₂	
273	S		NH ₂	
274	S		NH ₂	
275	S		NH ₂	
276	S		NH ₂	
277	S		NH ₂	
278	S		NH ₂	
279	S		NH ₂	
280	S		NH ₂	

(continuación)

Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
281	S		NH ₂	
282	S		NH ₂	
290	S		NH ₂	
291	S		NH ₂	
292	S		NH ₂	
293	S		NH ₂	
294	S		NH ₂	
295	S		NH ₂	
296	S	C ₅ H ₁₁	NH ₂	
297	S	C ₅ H ₁₁	NH ₂	
298	S		NH ₂	
299	S		NH ₂	
439	S		NH ₂	
440	S		NH ₂	

(continuación)

Ejemplo	X	R ²	R ¹	R ³
441	S		NH ₂	
442	S		NH ₂	
443	S		NH ₂	
444	S		NH ₂	
445	S		NH ₂	
446	S		NH ₂	

Ejemplo 447: Prueba de Reacción de Linfocitos Mixtos (RLM)

- 5 Se aislaron células mononucleares de sangre periférica humana (CMSP) de capas leucocitarias, obtenidas de donantes de sangre sanos por centrifugación en gradiente de densidad en Ficoll (Lymphoprep, Axis-Shield PoC AS, Oslo, Noruega). Las células en la interfase Ficoll-plasma se lavaron tres veces y se usaron como células “respondedoras”. Se trataron células RPMI 1788 (ATCC, N.º CCL-156) con mitomicina C (Kyowa, Nycomed, Bruselas, Bélgica) y se usaron como células “Estimuladoras”. Las células respondedoras ($0,12 \times 10^6$), células
- 10 estimuladoras ($0,045 \times 10^6$) y los compuestos (en diferentes concentraciones) se cultivaron conjuntamente durante 6 días en medio RPMI 1640 (BioWhittaker, Lonza, Bélgica) suplementado con suero bovino fetal al 10 %, geneticina 100U/ml (Gibco, LifeTechnologies, Reino Unido). Las células se cultivaron por triplicado en placas de cultivo tisular de microvaloración de 96 pocillos de fondo plano (TTP, Suiza). Después de 5 días, se pulsaron las células con 1 μ Ci de metil-³H timidina (MP Biomedicals, EEUU), recolectadas 18 horas después en papel de filtro - vidrio y contadas.
- 15 Los valores de proliferación se expresaron como recuentos por minuto (cpm) y se convirtieron a % de inhibición con respecto a una prueba RLM en blanco (idéntica pero sin el compuesto añadido). Se determinó la CI₅₀ a partir de un gráfico con al menos cuatro puntos, obtenido cada uno a partir de la media de 2 experimentos. El valor de CI₅₀ representa la concentración más baja del derivado de tiazolo[5,4-d]pirimidina (expresado en μ M) que da lugar a una inhibición de un 50 % de la RLM. Los resultados se muestran en la Tabla 1 para una serie de compuestos, usando
- 20 los siguientes símbolos:

Tabla 1: Datos de RLM de ejemplos seleccionados

Ejemplo	CI ₅₀ (μ M)	Ejemplo	CI ₅₀ (μ M)
28	>10		
29	>10		
30	>10		
31	9,7		

ES 2 543 216 T3

(continuación)

Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)	Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)
32	>10		
33	>10		
34	>10		
35	>10		
36	>10	208	0,042
37	>10	209	0,055
38	4,8	210	0,072
39	>10	211	0,052
40	4,9	212	0,375
42	0,7	213	0,219
43	0,3	214	0,121
44	0,4	215	0,116
45	0,3	216	0,019
46	0,7	217	0,345
48	3,54	218	0,177
49	4,4	219	0,323
52	>10	220	0,17
66	4,38	223	>10
101	0,4	224	1,1
114	1,56	225	>10
115	>10	226	7,12
116	5,29	227	0,61
117	2,51	228	1,72
118	0,86	229	2,66
119	0,6	230	0,27
120	0,83	231	0,55
121a	0,05	232	0,86
121b	0,83	233	0,074
122	>10	234	0,037
123	0,26	235	0,46

(continuación)

Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)	Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)
124	0,12	236	0,89
126	2,65	237	>10
127	6,77	253	0,71
128	0,38	254	1,22
129	0,29	255	0,71
130	0,35	256	0,74
131	3,25	257	1,14
132	0,44	258	0,93
133	>10	259	0,96
134	4,92	260	0,82
135	>10	270	0,15
136	>10	271	0,012
137	6,68	272	0,012
138	2,1	273	0,045
139	3,29	274	>10
140	8,82	275	0,003
141	1,41	276	0,001
143	>10	277	0,024
144	5,13	278	0,08
145	4,35	279	0,1
147	4,52	280	>10
148	2,61	281	0,041
149	5,76	282	0,229
150	5,39	290	0,96
151	>10	291	1,11
154	0,79	292	0,92
155	>10	293	0,93
156	>10	294	0,75
157	0,63	295	0,35
		296	7,59

(continuación)

Ejemplo	CI ₅₀ (μM)	Ejemplo	CI ₅₀ (μM)
		297	0,69
		298	1,19
		299	3,11

Ejemplo 448: Eficacia *in vivo* de 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidina

5 Supervivencia del injerto

Se estudio la eficacia *in vivo* del compuesto del Ejemplo **121a** en un modelo de ratón de trasplante de aloinjerto cardíaco. Se administró por medio de sonda gástrica oral a diario vehículo farmacológico ($n = 6$) o compuesto **121a** ($n = 4$), comenzando un día antes del trasplante, hasta 30 días después del trasplante. Como referencia se usó ciclosporina A, el principal fármaco inmunosupresor usado en el trasplante de órganos y se administró también por sonda gástrica a diario ($n = 4$). Los animales tratados únicamente con vehículo rechazaron su aloinjerto en 6 a 9 días después del trasplante. Ciclosporina A a la dosis administrada consiguió la supervivencia de los 4 injertos mientras se continuaba el tratamiento. Sin embargo, el rechazo se produjo en los 4 injertos en 2 semanas después de retirar el tratamiento. La administración oral del compuesto **121a** (en una dosis de 40 mg/kg) dio como resultado una supervivencia continua del injerto en 3 de los 4 injertos. Los injertos continuaron latiendo después de retirar el tratamiento (hasta 60 días), indicando la inducción de cierto tipo de tolerancia al injerto. Los datos se muestran en la Tabla 2. Estos datos indican que el compuesto **121a** puede suprimir una fuerte respuesta alogeneica *in vivo*.

Tabla 2

Compuesto	Dosis ^a (mg/kg/d)	Días de supervivencia	Valor p^b
Vehículo		6,7,8,8,9,9	
CsA	40	39,40,42,43	<0,001
121a	40	17, >60, >60, >60	<0,03
^a por sonda gástrica y por día.			
^b prueba <i>t</i> de Student: frente a vehículo.			

Materiales y procedimientos

Se usaron como donante y receptor ratones hembra endogámicos C57BL/6 H-2^b y Balb/c H-2^d, de 8-10 semanas y de 20-25 g, respectivamente. Se realizó un trasplante de corazón heterotópico implantando el corazón del donante en el cuello de los receptores usando técnicas de microcirugía convencionales. Se comprobó el latido del injerto a diario por inspección y palpado. El cese del latido indicaba el rechazo del injerto, que se confirmó por exploración histológica. El alojamiento y procedimientos de los animales de experimentación fueron aprobados por el Comité Consultor de Cuidados e Investigación en Animales de KU Leuven.

Los animales se dividieron al azar en 3 grupos: (i) Grupo de vehículo: vehículo ((30 % de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina) sola administrada por sonda gástrica a diario, $n = 6$); (ii) Grupo de fármaco de referencia: CsA 40 mg por kg por sonda gástrica a diario, $n = 4$; (iii) grupo de compuesto **121a**: 40 mg por kg por sonda gástrica a diario, $n = 4$. El tratamiento comenzó un día antes del trasplante (día -1) hasta 30 días después del trasplante.

Ejemplo 449: Eficacia *in vivo* de 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazin-1-carboxamida

La eficacia *in vivo* del compuesto del Ejemplo **222** se estudió en un modelo de ratón de trasplante de aloinjerto cardíaco como se describe en el Ejemplo 448. Los animales tratados con vehículo rechazaron el injerto en los 6-8 días después del trasplante. CsA a 40 mg/kg por día evitó el rechazo siempre que continuaba el tratamiento en 3 de los 4 trasplantes. Sin embargo, todos los injertos fueron rechazados en los 20 días después de retirar el tratamiento el día 30 después del trasplante. El compuesto **222** en una dosis de 20 mg/kg por día prolongó ligeramente la supervivencia del injerto hasta 13 días. **222** a 40 mg/kg por día dio como resultado la supervivencia continua del injerto en 4 de 6 injertos. Los injertos (3/4 casos) funcionaron de forma continua después de interrumpir el tratamiento el día 30, sugiriendo algún tipo de tolerancia inmunitaria. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Estos resultados soportan que el compuesto del Ejemplo **222** suprime de forma eficaz el rechazo de injerto de una forma que depende de la dosis.

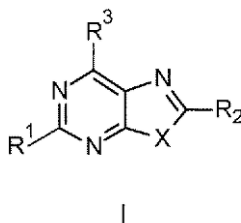
Tabla 3

Compuesto	Dosis [#] (mg/kg/d)	Días de supervivencia	Valor $p^{\$}$
Vehículo		6,7,7,8	
CsA	40	10, 40, 41, 50 (n=3)	<0,01
Ejemplo 222	20	6, 7, 8, 9, 11, 13	>0,05
Ejemplo 222	40	9, 11, 50, >60 (n=3)	<0,01
[#] por sonda gástrica y por día. ^{\$} prueba t de Student: frente a vehículo.			

- 5 Los materiales y el procedimiento son idénticos a los citados en el Ejemplo 448.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general I:



en la que

- 5 – X es S;
- R¹ está seleccionado del grupo que consiste en amino, acetamido, amino *N*-protegido, (mono- o di)alquilamino C₁₋₇, (mono- o di)arilamino, (mono- o di)cicloalquilamino C₃₋₁₀, (mono- o di)hidroxialquilamino C₁₋₇, y (mono- o di)alquil C₁₋₄-arilamino;
- 10 – R² está seleccionado del grupo que consiste en grupos heteroarilo y arilo; alquilo C₁₋₇; cicloalquilo C₃₋₁₀; haloalquilo C₁₋₇; carboxialquilo C₁₋₇; carboxiarilo; alcoxi C₁₋₇; cicloalcoxi C₃₋₁₀; ariloxi; arilalquilo; arilalquilo; hidroxilamino; acilamino; tioacilamino; alcóxiamino; carbamoilo; tiocarbamoilo; sustituyentes aromáticos o heterocíclicos sustituidos con un separador alifático entre el anillo de tiazolo[5,4-d]pirimidina y el sustituyente aromático o heterocíclico, donde dichos grupos heteroarilo o arilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, nitro, hidroxilo, sulfhidrido, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, arilalquilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, sulfonamido, hidroxilamino, alcóxiamino, acilamino, tioacilamino, ciano, donde dicho separador alifático es una cadena alifática saturada o no saturada, ramificada o lineal de 1 a 7 átomos de carbono que opcionalmente contiene una o más funciones, átomos o radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, tiol, éter, tioéter, amino, ciano, acilamino, nitro y tioalquilo C₁₋₇;
- 20 – R³ está seleccionado del grupo que consiste en diarilamino; (mono- o di)arilalquilamino C₁₋₄; morfolinilo; alcoxi C₁₋₇, aralquilo, piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo y piperazinilo, donde dichos piperidinilo, pirrolidinilo, homopiperazinilo o piperazinilo están opcionalmente N-sustituidos con un sustituyente R²⁰ seleccionado del grupo que consiste en formilo, acilo, tioacilo, amida, tioamida, sulfonilo, sulfínilo, carboxilato, tiocarboxilato, acilo sustituido con amino, alcóxialquilo, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, dialquilaminoalquilo, alquilo sustituido con acilo, tioalquilo sustituido con acilo, alquilo sustituido con amido, tioalquilo sustituido con amido, alquilo sustituido con carboxilato, tioalquilo sustituido con carboxilato, (acilo sustituido con amino)alquilo, éster de ácido carboxílico, ω-cianoalquilo, éster ω-carboxílico-alquilo, haloalquilo, alqueno C₂₋₇, alqueno C₂₋₇, arilalqueno, arilalquilo, arilalquilo y arilo, donde el resto arilo de cada uno de dichos radicales arilalqueno, arilalquilo, arilalquilo y arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alqueno C₂₋₇, haloalquilo, nitro, hidroxilo, sulfhidrido, amino, alcoxi C₁₋₇, cicloalcoxi C₃₋₁₀, ariloxi, arilalquilo, tioalquilo, tiocicloalquilo C₃₋₁₀, tioarilo, tioheterocíclico, arilalquilo, formilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, sulfonamido, hidroxilamino, alcóxiamino, mercaptoamino, tioalquilamino, acilamino, tioacilamino, ciano, ácido carboxílico o ésteres o tioésteres o anhídridos o amidas de los mismos, ácido tiocarboxílico o ésteres o tioésteres o anhídridos o amidas de los mismos, alquilamino, cicloalquilamino, alquenoilamino, cicloalquenoilamino, alquenoilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino;
- 35 alquilamino, cicloalquilamino, alquenoilamino, cicloalquenoilamino, alquenoilamino, arilamino, arilalquilamino, hidroxialquilamino, mercaptoalquilamino, hidrazino, alquilhidrazino y fenilhidrazino;

y/o una sal de adición del mismo farmacéuticamente aceptable y/o un estereoisómero del mismo y/o un solvato del mismo.

- 40 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es homopiperazinilo o piperazinilo, donde dichos homopiperazinilo o piperazinilo están cada uno respectivamente opcionalmente N-sustituidos con un sustituyente R²⁰, donde R²⁰ tiene el mismo significado que se define en la reivindicación 1.

3. Compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹ es amino.

- 45 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² está seleccionado del grupo que consiste en fenilo; piridin-3-ilo; piridin-2-ilo; piridin-4-ilo; 4-fluorofenilo; 4-fluorofenilo; 4-bromofenilo; pentilo; tolilo; (4-fluorofenil)butilo; (4-fluorofenil)propilo; 4-clorofenilo; 4-metilfenilo; 3,4-dimetoxifenilo; 3-metoxifenilo; furan-2-ilo; 2-feniletilo; ciclohexilo; metoximetilo; ciclopropilo; 2-tiofen-2-iletilo; ciclopentil-(4-fluorofenil)metilo; 1-(4-fluorofenil)propilo; 4-fluorofenilamino; metilsulfínilo; 1-(4-clorofenil)etilo; 3-metoxifenilo; 4-clorofenilo; 4-clorofenilmetilo; N-oxopiridin-3-ilo; 1-(4-clorofenil)ciclopropilo; 3,4-diclorofenilo; metiltio; 1-fenilciclopropilo; 1-(4-fluorofenil)etilo; 1-(4-fluorofenil)-2-feniletilo; 2-(4-fluorofenilo)etilo; morfolino.

- 50 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R³ está seleccionado del grupo que consiste en piperazinil-1-carboxilato de p-tolilo; N-metil-N-p-tolilpiperazinil-1-carboxamida; N-p-tolilpiperazinil-1-

carbotioamida; N-tetralilpiperazinil-1-carboxamida; 4-(N-4-fluorofenilcarboxamida)piperazin-1-il-ilo;
ciclohexilpiperazinil-1-carboxamida; N-fenilpiperazinil-1-carboxamida; N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazinil-1-
carboxamida, piperazin-1-il-2-(4-clorofenoxi)etanona; piperazin-1-il-2-(4-metoxifenoxi)etanona;
bencilsulfonilpiperazin-1-ilo; N-(4-cianofenil)piperazinil-1-carboxamida; N-(4-metoxibencil)piperazinil-1-carboxamida;
5 N-(4-clorofenil)piperazinil-1-carboxamida; N-m-tolilpiperazinil-1-carboxamida; piperazin-1-il-2-(m-toliloxi)etanona;
piperazin-1-il-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona; piperazin-1-il-2-(4-trifluorometoxifenoxi)etanona; piperazin-1-il-2-
(4-fluorofenoxi)etanona; piperazin-1-il-2-(4-bromofenoxi)etanona; piperazin-1-il-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona;
piperazin-1-il-2-(3-clorofenoxi)etanona; 4-acetilfenoxi-piperazin-1-il-etanona; piperazin-1-il-2-oxoetoxi]benzoato;
piperazin-1-il-2-(4-hidroxifenoxi)etanona; piperazin-1-il-3-(4-bromofenil)propan-1-ona; N-(2-metoxifenil)piperazinil-
10 carboxamida; N-(4-bromofenil)piperazinil-carboxamida; N-(2,4-difluorofenil)piperazinil-carboxamida; piperazin-1-il-2-
(4-cloro-2-metilfenoxi)etanona; piperazin-1-il-2-(2,4-diclorofenoxi)etanona; (metilfenil-carbamoi)]metil]piperazin-1-ilo;
fenoxietil)piperazin-1-ilo; (4-clorofenil)acetil]-piperazin-1-ilo; (4-clorofenil)acetil]-piperazin-1-ilo; [2-(3-
nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-ilo; 4-(2-metoxietil)-piperazin-1-ilo; 4-acetilpiperazin-1-ilo; 4-isobutilpiperazin-1-ilo; 3-
cloro-4-fluorofenil-amino; 4-(2-fenoxietil)piperazin-1-ilo; 4-benzoilpiperidin-1-ilo; 4-clorofenoxiacetil]pirrolidin-3-(S)-
15 ilamino; 1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-(S)-ilamino; 1-benciloxicarbonilpiperidin-3-ilamino; 3-(R)-(4-
clorobenzoilamino)-pirrolidin-1-ilo; 3-(R)-[2-(4-clorofenoxi)-acetilamino]pirrolidin-1-ilo; 3-(R)-terc-butoxicarbonilamino;
4-(fenetilcarbamoil-metil)piperazin-1-ilo; 4-tiazol-2-il-piperazin-1-ilo; 4-[(metilfenilcarbamoil)-metil]piperazin-1-ilo; 4-
clorofenoxi)acetil]homopiperazin-1-ilo; 4-fenilmatanosulfonilpiperazin-1-ilo; 4-(3-fenilpropionil)piperazin-1-ilo; 4-[2-
fenoxiacetil]piperazin-1-ilo; 4-[2-(4-clorofenil)acetil]piperazin-1-ilo; 4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]piperazin-1-ilo; 4-
20 (fenilsulfonil)piperazin-1-ilo; pirimidin-7-il-piperazinil-1-carboxilato; 4-bencilpiperazin-1-ilo; piperazin-1-il-1-
morfolinoetanona; 4-pentilpiperazin-1-ilo; 4-(tiazol-2-il)piperazin-1-ilo; 4-m-tolilpiperazin-1-ilo; 3-metoxipropilamino;
etoxi; 2-metoxietoxti; benciltio; bencilamino.

6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-
amina; 2-(4-fluorobencil)-7-(piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenetil)-7-(piperazin-1-
25 il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(2-metoxietoxi)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 7-etoxi-2-(4-
fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 7-etoxi-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-N-
7-(3-metoxipropil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5,7-diamina; 2-(4-fluorofenil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-
fluorobencil)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(4-m-tolilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-
d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-fluorofenil)-7-
30 (4-pentilpiperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-
il)piperazin-1-il)-1-morfolinoetanona; 7-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; bencil-
4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato; 2-(4-fluorofenil)-7-(4-
(fenilsulfonil)piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-
tolilpiperazin-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida;
35 4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida; 1-(4-(5-amino-2-(4-
fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-
fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 2-(4-clorofenoxi)-1-(4-(2-(4-fluorofenil)-
5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(2-(4-fluorofenoxi)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-
7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)-tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-
40 2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-
metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-
fluorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-
bromofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona;
1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(2,4-diclorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-
45 2-(4-fluorofenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenoxi)propan-1-ona; 1-(4-(5-amino-2-(1-(4-
fluorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(1-(4-fluorofenil)-2-
feniletil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 4-(5-amino-2-(1-(4-
fluorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida; 5-amino-2-ciclopropil-7-metoxitiazolo[5,4-
d]pirimidina; 5-amino-2-ciclopropil-7-N-piperazino-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(3,4-diclorofenil)-7-(N-
50 piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(1-fenilciclopropil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-
(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-7-(N-piperazino)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-N-piperazino-2-metiltio-tiazolo[5,4-
d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-fenilciclopropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-
[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-metiltio-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-
il]-2-(3,4-diclorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-(4-
55 clorofenil)ciclopropil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(2-feniletil)tiazolo[5,4-
d]pirimidina; 5-amino-2-ciclopropil-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-
clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-ciclohexiltiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-
(piridina-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(N-oxopiridin-3-il)tiazolo[5,4-
d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenilmetil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-
60 (4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-
1-il]-2-(3-metoxifenil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(1-(4-
clorofenil)etil)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-[4-(4-clorofenoxiacetil)piperazin-1-il]-2-(4-fluorofenilamino)-
tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(4-bromofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina;
5-amino-2-(4-fluorofenil)-7-(4-[2-(3-nitrofenoxi)acetil]-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluorofenil)-
65 7-(4-(2-fenoxiacetil)-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(3-

nitrofenoxi)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenil)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-m-tolilcarbamoilpiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-fenoxiacetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-(4-clorobenzoil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-(3-fenilpropionil)piperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-[4-fenilmetanosulfonilpiperazin-1-il]-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]homopiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]metilpiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(fenetilcarbamoil-metil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-((3-(R)-terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(R)-[2-(4-clorofenoxi)-acetilamino]pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(3-(R)-(4-clorobenzoilamino)-pirrolidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-benciloxycarbonilpiperidin-3-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-(S)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(1-(4-clorofenoxiacetil)pirrolidin-3-(S)-ilamino)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-benzoilpiperidin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-7-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[1-(4-fluorofenil)propil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-[ciclopentil-(4-fluorofenil)metil]-7-(4-[2-(4-clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-7-piperazin-1-il-2-(2-tiofen-2-il-etil)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-[2-(4-clorofenil)acetil]piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-(4-cloro-benzoil)piperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-tiofen-2-iletil)-7-(4-m-tolilcarbamoilpiperazin-1-il)-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-fenilo-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(2-furil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 5-amino-2-(4-fluoro-fenil)-7-N-piperazinil-tiazolo[5,4-d]pirimidina; 1-(4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(furan-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(furan-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(2,4-diclorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazin-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-bromofenil)piperazin-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-feniltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida; 5-amino-7-(N-piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazin-1-carboxamida; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-bromofenil)propan-1-ona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-hidroxifenoxi)etanona; 4-(2-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)benzoato de metilo; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)etanona; 2-(4-acetilfenoxi)-1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)etanona; 4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazin-1-carboxamida; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona; 4-(5-amino-2-(4-fluorobencil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazin-1-carboxamida; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona; 1-(4-(5-amino-2-(4-fluorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona; 2-(3-metoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(3,4-dimetoxifenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-metilfenetil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(3-metoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(3,4-dimetoxifenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-bromofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-metilfenetil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-clorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-amina; 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-trifluorometoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-

- amino-2-(piridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropan-1-ona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(m-toliloxi)etanona; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-m-tolilpiperazin-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-clorofenil)piperazin-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-metoxibencil)piperazin-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-cianofenil)piperazin-1-carboxamida; 1-(4-(5-amino-2-(4-clorofenil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-4-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(piridin-2-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 2-(4-fluorofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазоло[5,4-d]pirimidina; 2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)tiазоло[5,4-d]pirimidina; 2-(3-(4-fluorofenil)propil)-7-(piperazin-1-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-(4-fluorofenil)butil)-7-(piperazin-1-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-(4-bromofenetil)-7-(piperazin-1-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-amina; 2-pentilo-7-(piperazin-1-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-5-amina; 7-(piperazin-1-il)-2-p-toliltiазоло[5,4-d]pirimidin-5-amina; 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(3-(4-fluorofenil)propil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-(4-fluorofenil)butil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-p-toliltiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-pentiltiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenetil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(5-amino-2-(4-bromofenetil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-(4-fluorofenil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(2-(4-fluorofenil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 1-(4-(2-(4-fluorofenetil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenoxi)etanona; 1-(4-(2-(4-fluorofenetil)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)etanona; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-ciclohexilpiperazin-1-carboxamida; 5-amino-7-[4-(N-(4-fluorofenil)carboxamida)piperazin-1-il]-2-(piridina-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidina; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-hexilpiperazin-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-p-tolilpiperazin-1-carboxamida; 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)-N-metil-N-p-tolilpiperazin-1-carboxamida; o 4-(5-amino-2-(piridin-3-il)tiазоло[5,4-d]pirimidin-7-il)piperazin-1-carboxilato de p-tolilo.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como medicamento.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como medicamento para la prevención o tratamiento de trastornos inmunitarios en un animal.
9. Un compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que dicho trastorno inmunitario es un trastorno autoinmunitario o un trastorno inmunitario resultado de un trasplante de un órgano o células.
10. Un compuesto para su uso según la reivindicación 8 o 9, en el que dicho mamífero es un ser humano.
11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, que comprende además uno o más fármacos biológicamente activos que están seleccionados del grupo que consiste en fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores, y fármacos antineoplásicos.